

· 基础研究破解新型冠状病毒谜题 ·

基础研究对新冠肺炎疫情防控的引领及支撑作用

关伟杰^{1, 2†} 杨子峰^{1†} 赵金存¹ 沈华浩³ 宋元林⁴
关文达¹ 黎毅敏¹ 黄勇波¹ 陈凌¹ 钟南山^{1*}

1. 广州医科大学附属第一医院 呼吸疾病国家重点实验室/呼吸疾病国家临床研究中心/广州呼吸健康研究院, 广州 510120
2. 广州医科大学附属第一医院 胸外科/广州呼吸健康研究院, 广州 510120
3. 浙江大学医学院附属第二医院 呼吸与危重症监护科, 杭州 310009
4. 复旦大学附属中山医院 呼吸与危重症监护科, 上海 200032

[摘要] 医学基础研究的出发点与最终目标是解决临床实践过程中遇到的实际问题, 从而提高患者诊治成功率。自抗击非典型肺炎疫情以来, 国家自然科学基金委员会长期连续地资助了以疫情防控和临床需求为导向的基础研究, 不但产出了大量原创性科研成果, 也培育了一批优势团队和平台。在抗击以新型冠状病毒肺炎为代表的突发呼吸道传染性疾病过程中, 多个团队在前期研究基础上, 通过多学科交叉(临床、医工、信息等)形成了整体防疫和系列救治方案, 包括建立了呼吸道病毒诊断与预警平台, 研发了新一代病毒检测设备和试剂, 提出了重症预警、肺保护通气、中西医相结合的抗病毒联合治疗措施, 快速开发了疫苗和药物, 研究成果被写入国内外新冠肺炎诊疗指南。这些均充分体现出基础研究领域的长远布局有力地支撑了我国疫情防控和患者诊治的战略需求。在“面向人民生命健康”的指导思想下, 进一步发挥基础研究对新冠疫情防控的推动及引领作用, 具有重要的科学和现实意义。

[关键词] 国家自然科学基金; 新型冠状病毒; 新发烈性呼吸道传染性疾病; 基础研究; 创新; 临床转化; 临床救治



钟南山 呼吸疾病国家临床医学研究中心主任, 中国工程院院士, 中华医学会前会长、顾问。主要从事支气管哮喘、慢性咳嗽、慢性阻塞性肺疾病、重大呼吸道传染性疾病的防治研究。在 *The New England Journal of Medicine*、*The Lancet* 等学术期刊上发表论文多篇。主持国家 973、863、“十五”“十一五”“十二五”科技攻

关、国家自然科学基金重大项目、WHO/GOLD 委员会全球协作课题等重大课题十余项。获得包括国家创新团队奖、广东省科学技术进步奖特等奖、国家科技进步奖二等奖等奖励 30 余项; 获得共和国勋章、中华医学会杰出呼吸学术贡献奖、终身呼吸成就奖、全国白求恩奖章、南粤功勋奖、吴阶平医学奖、中国工程院光华科技成就奖等荣誉奖励十余项。



关伟杰 广州医科大学、呼吸疾病国家重点实验室研究员, 博士生导师, 广东省青年珠江学者。主要研究方向是病原体感染对呼吸道炎症的影响。在 *The New England Journal of Medicine*、*The Lancet* 等学术期刊上发表 SCI 论文多篇。主持两项全国多中心临床试验, 主持国家自然科学基金面上项目与优秀青年科学基金项目等。获 2018 年 *European Respiratory Journal* 最佳同行评审奖、第一届钟南山青年科技创新奖、2021 年“全球前 2% 学者”、2020 年爱思唯尔“中国高被引学者”。作为团队核心成员, 获得国家创新团队奖(钟南山呼吸疾病防控创新团队)、广东省科学技术进步奖特等奖、全国创新争先奖。担任中国支气管扩张临床诊治与研究联盟副主席、中华医学会呼吸分会青年委员、第四与第五届全球支气管扩张症与非结核分枝杆菌大会学术组委员会委员。

收稿日期: 2022-03-07; 修回日期: 2022-04-17

† 共同第一作者

* 通信作者, Email: nanshan@vip.163.com

本文受到国家自然科学基金项目(82041014, 82025001, 82041003, 32170941, 82170003, 82172240 和 82100118)的资助。



杨子峰 研究员,国家“万人计划”科技创新领军人才、教育部“长江学者奖励计划”特岗教授,现任广州医科大学附属第一医院-广州呼吸健康研究院副院长、国家呼吸系统疾病临床医学研究中心病毒诊断研究中心主任。曾在 *Science*、*The New England Journal of Medicine*、*Nature* 子

刊发表多篇高水平文章。先后获中华中医药学会科学技术奖中青年创新人才奖、药明康德生命化学家奖等称号。荣获国家科技进步奖创新团队奖、广东省科技进步特等奖及一等奖、全国创新争先奖等多项奖励。主持多项国家自然科学基金项目、国家重点研发计划、科技部港澳台科技合作专项及省市级课题。担任中国中西医结合学会临床药理与毒理专业委员会副主委、世界中医药联合会中医药抗病毒研究专业委员会副会长、世界卫生组织(WHO)流感专家组人 H7N9、H5Nx 风险评估委员、日本流感研究者学会荣誉会员。

科学技术是第一生产力,为了推动科学技术发展,国家自然科学基金委员会(以下简称“自然科学基金委”)改革和配套了相关政策,长期、连续地资助科研人员开展原始创新研究,推动形成了大量重要的科学新发现。

基于临床实际需求开展基础科学研究,支撑或反哺临床实践,是临床研究的出发点和最终目标。在非典疫情后,钟南山院士领衔的广州医科大学新冠肺炎疫情防控研究团队(简称“研究团队”)在科技部和自然科学基金委的持续资助下,承担了“突发急性和烈性传染病临床救治关键技术研究”和“肺气血屏障损伤与修复的调控机制”等国家自然科学基金重大项目及科技攻关项目。研究团队备战 17 年来,开展了前沿技术储备,积极引进人才、培养青年人才,强化基础研究,完善生物安全设施建设,为防治重大呼吸系统疾病夯实了基础。面对 2019 年底突如其来的新冠肺炎疫情,在“面向人民生命健康”的指导思想下,自然科学基金委积极响应党中央和国务院号召,启动了系列专项基金项目,积极推动科技抗疫。研究团队厚积薄发,在疫情研判、临床和传播特征研究、人工智能辅助诊断技术、重症预警模型构建、致病机制研究、药物和疫苗研发等方面均取得了较大进展,为我国抗击新冠肺炎战役做出了突出贡献。基于研究团队在抗击多次突发呼吸道传染性疾病的的基础研究及临床防治经验,我们总结了自然科学基金委对推动以疫情防控 and 临床诊治需求为导向研究的支持举措,并提出了对未来的展望。

1 国家自然科学基金对新发烈性呼吸道传染病的资助:始于远见

在历史发展征程中,人类遭遇过无数的急性传

染性疾病,包括天花、麻疹、霍乱、鼠疫、高致病性禽流感、严重急性呼吸综合征(Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS)和中东呼吸综合征(Middle East Respiratory Syndrome, MERS)等。在众多的烈性传染病中,可以造成突发性公共卫生事件的疾病绝大多数是由呼吸道传染病引起的。呼吸道传染病的传播速度十分迅速,这在一定程度上与呼吸作为最基本的生理活动、呼吸道时刻与外界环境相通密切相关。在 SARS 疫情初期,医护人员与患者的近距离接触成为病毒感染人传人最重要的途径之一。21 世纪以来,全球范围内暴发了 3 次冠状病毒相关的疫情(SARS、MERS、新型冠状病毒疾病(Coronavirus Disease 2019, COVID-19)),突显了人类对突发呼吸道传染性疾病预防与防控的重要性和紧迫性。

正因为新发疾病疫情的不可预见性与危害性,前期的基础科学研究发现对疫情防控和临床救治的指导价值显得尤为关键。SARS 疫情给全球带来深远影响,但在其后较长的时间内,人类曾误认为冠状病毒疫情早已过去,各国对冠状病毒的基础研究支持力度已大不如前。尽管我国有一些较优秀的研究团队,但总体上我国对冠状病毒的深入基础研究仍很落后,面临人才培养断档、生物安全设施匮乏的困境。其后,国内不断地出现各类可传染人的禽流感(2005 年 H5N1 禽流感;2013 年 H7N9 禽流感)及全球甲型 H1N1 流感(2009 年),疫情对经济发展及社会稳定造成了较大影响。自然科学基金委始终秉持前瞻性战略,支持对突发性传染疾病开展基础研究,2014 年立项了国家自然科学基金重大项目“肺气血屏障损伤与修复的调控机制”(项目编号:81490530,资助经费:1 800 万元)。在该项目的资助下,研究团队针对当时输入性 MERS 病例和 MERS 疫情,开展了传播规律、毒株分离、细胞因子和免疫应答产生规律以及临床特征研究;不但成功救治了病人,为我国 MERS 研究提供了基础材料和支撑,也为后期救治新冠肺炎患者积累了宝贵经验^[1-4]。国内外同行开展对其他新发病原体开展的研究也对新冠病毒感染临床干预策略奠定了基础。例如,针对疫情早期疾病传播规律的基础研究发现显著推动了新冠病毒感染的早期诊断及防控(包括把筛查病例的重心往社区下沉)^[5];针对继发细菌感染的监测平台已被成功用于重症新冠病毒感染的风险预警^[6];关于病毒表面抗原与抗体作用靶点的超微结构基础研究发现指导了抗新冠病毒康复者的血浆治疗^[7](图 1)。此外,国内同行关于病原体引起凝血

功能异常的机制指导了医务工作者动态评价患者血液高凝的风险^[8],更好地实施个体化抗凝治疗;关于病原体感染引起细胞内氯离子通道调节炎症反应的发现为解释新冠病毒的致病机制提供了重要科学依据^[9];关于细胞因子/趋化因子信号转导通道激活的发现提示了触发细胞因子风暴的干预靶点^[10],并指导了临床上抗炎药物(小剂量皮质激素、詹纳斯激酶(Janus Kinase, JAK)抑制剂、白介素-6 抑制剂等)的使用^[11-13]。

基础研究不可能一蹴而就,自然科学基金委坚持加强对基础应用科学研究的支持,促使我国能科学而有效地抗击突如其来的疫情。重大团队项目还强调了基础研究的临床应用转化,推动了系列临床实践方案落地,成为抗击新冠疫情宝贵的经验。

2 国家自然科学基金对新冠病毒防控研究的支持:加强基础研究,全面提升临床诊治防能力

与 21 世纪初的 SARS、MERS 疫情不同:新冠病毒的传播力更强,尽管绝大多数患者表现为轻、中症,新冠病毒更倾向于在社区中造成人际传播^[14, 15];新冠病毒在传播过程中容易出现变异株,削弱了新研发疫苗的人群防护有效性。面对新冠防疫形势的新挑战,基于既往自然科学基金委资助开展课题的研究成果总结,研究团队负责人钟南山院

士作为国家新冠肺炎疫情防控高级别专家组组长,在疫情暴发的关键时期,逆行武汉现场调研,最早证实了新冠肺炎“人传人”;及时提出“不进武汉、不出武汉”和开展疫情“群防群控”的建议,得到政府采纳,并用作制定了新冠肺炎疫情防控战略依据,为党和政府提供了可靠的卫生决策参考。

为了充分支持科学研究与临床实践协同创新,自然科学基金委新增了专项基金以资助新冠病毒研究。研究团队积极承担了“血必净预防 2019-nCoV 肺炎发生 ARDS 及机制研究”项目(项目编号:82041003),明确了以血必净注射液为代表的部分祖国医药在体外具有显著的抗病毒与抗炎作用^[16],推动了临床应用中药以治疗新冠肺炎危重症患者^[17]。有关连花清瘟胶囊与血必净注射液在体外具有抗病毒与抗炎作用的基础研究发现均迅速推动了临床救治新冠患者的“老药新用”^[17, 18]。研究团队基于连花清瘟胶囊体外具有抗病毒效应的研究发现^[18, 19],承担了国家自然科学基金面上项目“基于中药单体连翘苷抗新冠活性发现靶向病毒生命周期蛋白及其免疫炎症调控机制研究”(项目编号:82174053),初步发现了连翘苷是连花清瘟胶囊的主要有效抗病毒和抗炎成分(表 1),连翘苷已成功进入 II 期临床试验验证阶段。综上所述,研究团队在自然科学基金委多个项目的资助下取得了系列研究成果(图 2),显著提升了我国的新冠肺炎临床救治能力。

新发呼吸道病毒传染病基础研究与“诊、治、防”有机融合



图 1 团队针对新发呼吸道病毒感染病例救治的策略融合

新发冠状病毒感染的防控策略与临床救治



图2 团队开展新发冠状病毒感染防控与临床救治

表1 团队承担的国家级新冠病毒疫情防控代表性专项课题

项目名称	项目来源	项目编号	起止年份	经费(万元)
呼吸道病原采样机器人及前处理技术研究	科技部(国家十四五特大重点专项子课题)	暂无	2022—2024	480
重要致病原及突变株的疫苗及药物有效性评价的动物模型体系建设和应用	科技部(国家重点研发计划子课题)	暂无	2022—2027	260
新冠病毒等呼吸道病毒感染和传播特性研究	科技部(国家重点研发计划“病原学与防疫技术体系研究”子课题)	暂无	2022—2027	150
新型冠状病毒感染后抗体组库分析及抗体应答机制研究	自然科学基金委(新冠专项)	82041014	2020—2022	135
冬奥会相关人群新冠疫情传播风险链分析技术	科技部(国家重点研发计划“科技冬奥”重点专项子课题)	2021YFF0306006	2021—2022	82
新型冠状病毒感染肺炎临床综合诊治防关键技术研究	科技部(国家重点研发计划—公共安全风险防控与应急技术装备)	2020YFC0842400	2021—2023	500
口岸人员密集场所致灾因子监测技术及智能化设备研制(子课题)	科技部(国家重点研发计划—公共安全风险防控与应急技术装备专项)	2019YFC0810903	2021—2024	399
血必净等中药的评价研究	科技部(国家重点研发计划—公共安全风险防控与应急技术装备)	2020YFC0845100	2021—2023	300
基于新冠病毒模型动物/细胞的药效评价体系的建立(子课题)	科技部(国家重点研发计划—变革性技术关键科学问题)	2020YFA0708002	2021—2023	186
新型冠状病毒(2019-nCoV)抗体快速检测试剂的研发及应用(子课题)	科技部(国家重点研发计划子课题)	2020YFC0843300	2020—2020	4.49
呼吸系统冠状病毒感染与致病机制研究	自然科学基金委(国家自然科学基金杰出青年基金项目)	82025001	2021—2025	400
新型冠状病毒感染后抗体组库分析及抗体应答机制研究	自然科学基金委(国家自然科学基金新冠专项项目)	82041014	2020—2022	135
SARS-CoV 康复者接种新型冠状病毒疫苗后抗体组库分析及抗体应答机制研究	自然科学基金委(国家自然科学基金面上项目)	32170941	2022—2025	58

(续表)

项目名称	项目来源	项目编号	起止年份	经费(万元)
粒细胞集落刺激因子 GCSF 通过调控 Th17/Treg 免疫失衡调节新冠肺炎气道炎症的作用和机制研究	自然科学基金委(国家自然科学基金面上项目)	82170003	2022—2025	57
基于中药单体连翘苷抗新冠活性发现靶向病毒生命周期蛋白及其免疫炎症调控机制研究	自然科学基金委(国家自然科学基金面上项目)	82174053	2022—2025	56
新冠患者和疫苗免疫者体液免疫应答多维动态分析及与保护效果量效关系研究	自然科学基金委(国家自然科学基金面上项目)	82172240	2022—2025	55
基于机器人鼻咽拭子/咽拭子的采集,全自动新型冠状病毒核酸提取、检测的一体化系统临床研究与应用	自然科学基金委(国家自然科学基金青年科学项目)	82100118	2022—2024	24

2.1 呼吸道病毒诊治平台的建立推动了发病机制的基础研究

在多项国家自然科学基金和国家重点研发计划“呼吸系统疾病临床研究大数据与生物样本库平台”项目的支持下,研究团队建立了规范化的呼吸系统疾病生物标本库和临床数据库,这为病毒性肺炎导致的急性呼吸窘迫综合征(Acute Respiratory Distress Syndrome, ARDS)的救治、机械通气相关肺损伤和肺结构重塑的基础研究向临床治疗转化夯实了基础。

研究团队基于既往分离未知病原体的研究基础,率先从新冠确诊患者的粪便与尿液中成功分离出活的新冠病毒毒株,并阐明其进化变异特征,揭示了其可能存在新传播途径,指导了疫情防控策略制定^[20-22]。动物模型的构建有助于模拟临床患者的病理、生理状态。研究团队在国际上首创非转基因新冠肺炎小鼠模型,阐述了 T 细胞应答规律^[23, 24],该模型向全国及国际多家单位共享,有力支撑了我国新冠肺炎研究和预防及治疗产品研发。宿主免疫状态是影响病毒复制的重要因素。受高致病性禽流感以及 MERS 基础研究发现的启发^[4, 25, 26],研究团队开展了血液学、免疫学和感染指标的综合评价,证实了淋巴细胞下降、嗜酸性粒细胞和血小板的上升是患者死亡结局的保护因素^[27],建立了预测模型,为临床重症预警和临床资源的高效分配提供了科学依据^[28-30]。基于对慢性呼吸道疾病宿主免疫状态的研究基础^[31],研究团队阐明了新冠肺炎患者体液免疫应答规律^[32, 33],明确了核衣壳蛋白(N 蛋白)和棘突蛋白(S 蛋白)两种特异性免疫球蛋白 IgM 和 IgG 的联合检测在发病第一周内有助于识别出 75% 的新冠患者,提高了临床快速检测手段的诊出率^[34],进而指导了首批胶体金抗体检测试剂盒的研发,服务

于大规模筛查。关于 S、N 蛋白诱导的特异性结合抗体与病毒中和抗体滴度之间存在明显正相关的发现,也为指南设定评估预后指标提供了理论基础^[32]。受 MERS 冠状病毒致病机制的启发^[35],研究团队迅速与企业合作开发出新冠病毒 IgM 抗体诊断试剂,于 2020 年 3 月获得国家药品监督管理局注册证(国械注准 20203400199),有力支持了疫情早期的防控。团队在上述研究发现的基础上还发现,在新冠肺炎症状出现后的血清中免疫球蛋白 IgA 较 IgM 和 IgG 更早地转阳性^[33],所提出 IgA 介导重症新冠肺炎相关急性肺栓塞、肾损伤的科学假说推动了临床救治新策略的制定。在开展 MERS 免疫学研究的基础上^[36],研究团队对新冠患者免疫组库的分析揭示了 IgA 在感染初期显著升高,第二周出现大量低突变率 IgG 亚型 B 细胞^[37, 38];发现了 T 细胞受体- β 可作为预测病程进展的生物标志物;鉴定出 13 个对棘突蛋白(S)特异性的“共享抗体”克隆簇,揭示了新冠感染者中抗体趋同进化的特征^[34, 39],这些发现为干预体液免疫异常提供了新的切入点。明确宿主免疫特征将有助于寻找治疗干预靶点,研究团队基于上述发现开发出人源化血管紧张素抑制剂转换酶 2-Fc 片段(hACE2-Fc)等治疗药物和新冠纳米疫苗,为我国产品研发提供了技术储备^[22, 40]。

2.2 基础研究发现加速了临床快速诊断手段的研发

与其他病原体相比较,新冠病毒(特别是 Omicron 变异株)的传播力使社区筛查的负担大大增加,研发快速诊断仪器和手段至关重要。国内外团队已成功开发出针对 SARS、流行性感冒与 MERS 的检测试剂盒^[41, 42],为快速检测提供了准确、简便的手段。研究团队聚焦于两个方面的研究:

如何提高病原体的检出率、如何更快速检出病原体。研究团队发现咽漱液阳性率高于鼻拭子标本,可降低医务人员感染风险并缩短取样等待时间^[43];牵头研发了新冠病毒 IgM、IgG、IgM-IgG 联合抗体检测试剂盒(胶体金法),其具有便捷(滴血可验)、快速(15分钟出结果)、高检测敏感性等的优点;牵头广东省科学技术厅新冠肺炎防控指挥办科研攻关组实验室检测协作组,形成了新型冠状病毒实验室检测专家共识^[44]。研究团队率先研发了便捷、快速、敏感性高的核酸诊断试剂盒和便携式 PCR(聚合酶链式反应)检测仪,为筛查、诊断新冠病毒感染提供了坚实手段;研究团队与中国科学院沈阳自动化研究所,联合研发了新型智能化咽拭子采样机器人系统,实现了轻柔、快速地咽部采样目标,显著降低了医护人员被感染的风险^[45]。快速、简便的基因编辑技术(例如 Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeat—CRISPR-associated system, CRISPR/Cas)使得基因治疗及快速诊断成为可能^[46, 47]。已有国外团队研发了 CRISPR/cas12a 系统,实现对病原体的快速检测^[48]。受此启发,本研究团队开发了基于 CRISPR/cas12a 的裸眼检测方法,其无需特殊仪器,具有灵敏、特异、快速简便等优点,可在 45 分钟内检测到低至 10 个病毒基因拷贝,与定量 PCR (Quantitative PCR, qPCR) 具有良好的一致性,为医院或社区检测提供了简单可靠的现场快速诊断方法^[47]。

2.3 基础研究指导了临床疫情防控实践与疾病预后的判断

针对新发病原体的研究能快速指导新冠病毒的临床研究。受“新型冠状病毒感染肺炎临床综合防治关键技术研究”课题(项目编号:2020YFC0842400)资助,研究团队基于既往对 H5N6 高致病禽流感病例特点的总结^[49],在疫情早期率先分析了全国 552 家医院的 1099 例新冠患者的临床特征,发现在入院时近一半患者无发热^[50],研究团队所倡导的联合基于新冠特征性症状(例如发热)与胸部影像学表现的诊断策略,将诊出率从~50%提升至 82.6%;该研究论文在 2020 年 2 月份发表在 *The New England Journal of Medicine* 上,至今引用已超过 14 000 次,成为该杂志创刊以来引用率排名第三位的论著,主要结论被写入 2020 年 5 月第 5 版世界卫生组织新冠救治指南^[51],有效地指导了全球的临床救治实践。既往研究报道了 SARS 冠状病毒引起存在基础

疾病患者不良预后的机制^[52],受此启发,研究团队明确了存在任一种基础疾病、基础疾病种类多的新冠患者入住重症监护室治疗、接受有创通气、病死的风险均显著增高^[53, 54],发现了慢阻肺和支气管哮喘患者感染新冠病毒后临床预后特征各异^[55]。上述发现为疫情早期治疗、合理分诊提供了理论基础。

加速研发疫情防控判断的实用预测工具对国家及时把握疫情的演变趋势、制定防控政策有重要意义。既往已有针对流行性感冒与高致病性禽流感的预测工具^[56],研究团队在 2020 年 2 月新冠肺炎疫情初期,利用针对其他新发呼吸道传染性疾病的易感—暴露—感染—退出(Susceptibility-Exposed-Infection-Exit, SEIR)流行病学模型及人工智能模型并进行优化^[57],结合了国内迁徙数据、防控措施以及最新的新冠疫情流行病学数据,预测疫情在 4 月下旬趋于平缓,总病例数在 8 万~15 万之间^[58]。在随后开展的回顾性研究中,团队进一步调整模型,预测结果与疫情累计病例数(84 347 例)及疫情有效遏制时间(2020 年 4 月底)基本一致,正面印证了当时我国防控措施对阻遏新冠肺炎流行的有效性。新冠疫情人工智能预测预警平台迅速搭建起来,为国内后续新发疫情的趋势预测提供了重要参考。2021 年 5 月 21 日广州市暴发的 Delta 变异株感染疫情中,基于上述新冠人工智能预测预警平台,研究团队助力广州市疾病预防控制中心进行地区风险等级分类,准确界定了控制单位,实现了疫情防控手段的精准实施。结果表明,广州市实现疫情完全管控所需的时间大大缩短(从早期的 0.44 天到后期的提前了 11 天),实时再生数迅速下降(在 9 天内从 5.0 下降至 1.0)。该防控经验提示了疫情防治策略应结合实际传播的特点、流行趋势进行动态调整^[59]。

研发简便、快捷预测临床预后的模型将有助于快速指导临床诊疗。既往研究发现,罹患基础疾病、高龄等因素与 SARS、MERS 等疾病的不良预后有关^[60],病毒感染引起更显著的炎症可能是重要机制^[61]。如何整合各种易感因素、筛选关键预测因素已成为新冠抗疫的紧迫任务。基于对肺部肿瘤的基础研究发现^[62],研究团队率先提出利用列线图模型以预测新冠患者发生致命性结局的风险,提出了及早发现、加强监护和治疗高危患者的建议^[63]。既往的人工智能模型多数应用于肺癌、慢阻肺等慢性病^[64, 65],研究团队率先构建了基于临床特征数据与人工智能相结合的深度学习 Cox 生存模型,共纳入

10 个关键的独立危险因素,经多中心外部验证准确率可达 88%~98%,促进了精准分流和提高医疗资源的使用效率^[66]。研究团队进一步完善了深度学习生存 Cox 模型,其可根据入院时的临床特征预测 5 天、10 天和 30 天内发展成危重症的概率,为患者进行早期分诊和动态监测病情变化^[67]。上述工具已在武汉中心医院、雷神山医院等医疗机构实际应用。

2.4 基础研究发现启示了西医临床治疗手段的探索

探索有效的治疗策略对临床抗疫尤为关键,研究团队在多项自然科学基金和科技攻关项目支持下开展了系列探索。研究团队在前期已发现,高流量的鼻导管氧疗能迅速改善高致病性禽流感重症患者的氧合状态^[68],氢氧混合气能快速且持续地缓解大气道狭窄患者的呼吸困难^[69]及加速慢阻肺急性加重患者康复(其密度远较氮氧混合气低,降低了在气道内流动的阻力)。受此启发,研究团队明确了高流量鼻导管氧疗、氢氧混合气作为新冠肺炎治疗初始支持策略的可行性^[70],并纳入至诊疗规范。基于自噬溶酶体的抑制剂氯喹在体外细胞实验中能有效抑制新冠病毒复制和感染的基础研究^[71],研究团队通过多中心随机临床试验发现氯喹能显著降低新冠肺炎患者体内的病毒负荷^[72]。基于外周血淋巴细胞计数明显下降的患者临床预后较差、粒细胞集落刺激因子提高淋巴细胞计数的前期研究^[27],研究团队通过多中心临床试验,发现了及时注射粒细胞集落刺激因子能显著降低上述患者向危重症转化与病死的风险^[73]。

有效的呼吸支持是治疗新冠患者的重要手段。对于病毒性肺炎引起的 ARDS,不当的机械通气可能导致肺损伤和肺结构的重塑和纤维化^[74]。研究团队形成了一套系统性呼吸支持方案,包括在无创正压通气辅助下插管以降低低血氧的发生概率^[75]、在早期密切监测下及时行无创正压通气或经鼻高流量氧疗以降低插管风险、基于限制驱动压和肺电阻抗成像指导的肺保护性机械通气策略^[76, 77]、针对危重患者行体外膜肺挽救性治疗策略。这些方案均在甲型流感、禽流感、腺病毒等病毒性肺炎导致的急性呼吸衰竭的危重患者救治中得到广泛运用^[78, 79]。基于前期丰富的有创机械通气和体外膜肺的实施经验,在新冠疫情早期研究团队率先提出了重症新冠肺炎相关的肺保护性通气策略,发现了通过滴定潮

气量,适量增加潮气量可显著改善患者的通气效果;并提出了通过计算通气比以监测患者的通气死腔,有效指导了机械通气患者肺保护性通气策略的实施^[80]。

对于新发呼吸道病原体感染的患者,针对其致病机制不明、反映病情进展的生物标志物缺乏、有效治疗手段不足等现状,研究团队建立了同步全病程多部位病毒载量、中和抗体的生成和细胞因子的监控体系,作为重症救治的直接参考指标,指导了人禽流感 H7N9、H5N6 及 MERS 的抗病毒和抗炎治疗^[49, 81]。在新冠肺炎的救治中,研究团队对危重患者进行了全病程的炎症/细胞因子和免疫细胞亚群的监测、提出了重症新冠肺炎患者的细胞因子释放综合征(Cytokine Release Syndrome, CRS)的定义,发现了外周血中白介素-6 的升高是患者出现 CRS 的关键风险因素和早期指标,为白介素-6 拮抗剂和低剂量皮质激素治疗新冠肺炎提供了理论基础^[82]。

至今全球仍较为缺乏特异的抗病毒治疗手段,因此康复者血浆以及中和抗体是新发传染病的重要干预手段。在 2007 年,研究团队曾经报道过将恢复期血浆应用于 H5N1 禽流感患者的成功个案报告^[83]。通过构建表达荧光素酶的基于 PR8 的甲型流感病毒报告病毒(IAV-Luc),研究团队建立了抗甲型流感病毒中和血浆快速检测技术,在 2017—2020 年期间筛查近 2 000 份献血者血浆,储备了超过 700 份含 3 型或 7 型人类腺病毒中和抗体、超过 150 份含 H1 或 H3 流感病毒中和抗体的血浆;部分血浆已应用于 7 型人类腺病毒重症肺炎的临床治疗中。在新冠疫情中,研究团队参与了新冠病毒中和抗体研究、中和抗体联合药物治疗研究,为康复者血浆和中和抗体在新冠救治的应用夯实基础。

基于前期研究基础,研究团队迅速对新冠患者救治进行了探索,实现了最高的救治成功率以及体外膜肺最长支持时间(111 天)的患者生存,创建了世界领先的新冠肺炎临床救治体系。

2.5 基础研究发现推动了中西医有机结合的探索

在多项国家自然科学基金项目(项目编号:81873065、81703788、81661168012、81428024、81471937 等)的资助下,研究团队基于长期对中药组分的抗病毒作用研究(特别是流行性感冒病毒)经验^[84-86],创建了包括体内外(针对病毒和宿主)的抗病毒及抗炎疗效共性评价体系,为中药抗病毒药效及机制研究提供了平台支撑。研究团队在新冠疫情

早期迅速将上述基础研究积累应用至新冠肺炎研究中,对1000多个中药和组分进行了药效筛选,发现了具有直接抑制新冠病毒和炎症因子过度表达的中药复方约占14%,这有望解决临床无药可用的难题。研究团队率先确证连花清瘟胶囊通过抑制新冠病毒复制及病毒形态改变、抑制炎症因子过度表达的作用^[19],该体外研究结果指导了国际首个针对祖国医学治疗新冠的随机对照临床试验,揭示了连花清瘟胶囊可显著提高临床症状和胸部CT影像学异常的改善率,缩短症状的持续时间,提高总体治愈率^[87]。又如,受自然科学基金委系列项目(项目编号:81774018、81873188、81873116、81503345)的资助,研究团队在前期已明确了血必净注射液通过抑制细胞因子风暴、调控调节性T细胞和Th17细胞平衡等多条途径,改善脓毒症休克及急性肺损伤的临床预后^[16, 17];近期进一步发现了血必净可明显改

善重症新冠肺炎患者的肺炎指数、序贯器官功能评分、氧合指数,显著下调患者炎症因子的表达(图3)^[88]。以上的中医治疗手段已被纳入至全国新冠肺炎诊疗方案中。此外,超过半数的新冠患者存在“新冠后遗症”,包括肺纤维化、疲劳或肌肉无力等。基于补肺活血胶囊(黄芪、赤芍、补骨脂)能降低烟草烟雾造成的肺损伤及纤维化的动物实验结果,研究团队率先组织了随机全国多中心对照临床试验,证实了新冠康复期患者口服补肺活血胶囊治疗3个月可明显促进肺部病灶的吸收,防止肺部感染灶的恶化,增加运动耐量,缓解疲劳、乏力等症状,安全性良好^[89]。

研究团队以临床问题导向进行了中西医结合治疗的系列攻关研究,中医药全方位地(包括针对早期、重症患者)参与了新冠肺炎疫情防治,实现了基础研究反哺临床实践(图4)。

中药的基础与临床结合转化研究实例

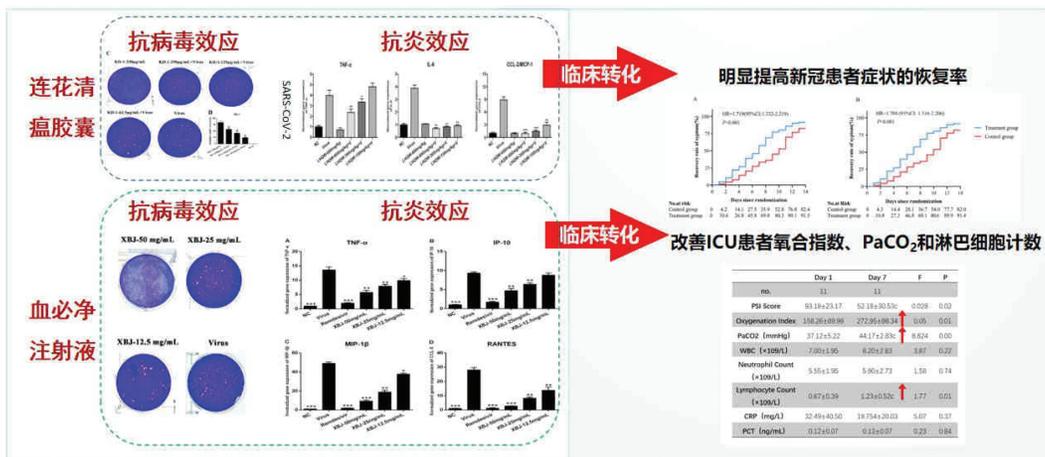


图3 团队开展祖国医药的基础与临床转化研究的实例



图4 团队开展中西医结合研究的思路与成果

3 深耕基础研究,实现成果有效转化的几点思考

3.1 基础研究必须以临床问题为导向,进而指导实践应用

国家自然科学基金一般鼓励自由选题,但在当前的国际形势下,我国的基础研究(包括理论研究或应用性研究)主要应该以问题(临床)为导向,特别是涉及“卡脖子”的重大临床问题。例如,自然科学基金委支持了研究团队与多个单位(中国医学科学院、浙江大学、复旦大学等)开展协同创新的重大课题,探讨了肺的气血屏障损害与病原体感染之间的关联,这正是当前突发性传染病防治的重大“卡脖子”课题。该项目重点探索了重症流感与 SARS 冠状病毒引起机体炎症风暴、凝血功能亢进、ARDS 的发展机制,为应对突如其来的疫情,快速建立有针对性的诊、治、防策略,提供了重要指导。该项目还促进了中西医结合研究的协同创新。当年研发的方剂(包括连花清瘟胶囊、血必净注射液)已被证实对治疗新冠患者有效、安全,其中连花清瘟胶囊已进入国际临床多中心试验。基于上述系列的基础实验的支撑,研究团队建立了国际上最有效的筛查诊断技术、疫情暴发与疾病发展趋势的预测模型,以及实现了全球最高的危重病人抢救成功率(图 5)。

3.2 大力鼓励开展原创性研究,努力推动医学研究发现的临床转化

科学创新是我国一直大力倡导的发展道路。随着自然科学基金委投入的增加,我国确实涌现了越来越多的创新研究成果。但不可否认的是,我国仍存在不少“跟风”“重验证轻创新”的学术研究。创新是对现有理论的升华补充,其核心是敢于突破现有科学理论的限制,提出新的理念与实践。自然科学基金委应重点评价科学研究的创新落脚点,特别是研究内容本身是否有助于突破现有临床科学认知的局限性。

临床研究的问题必须来源于临床实践,通过创新性的基础科学研究进行解答,进而反哺指导临床实践。因此,实现基础科学发现的有效转化是临床研究创新的关键。在一定程度上,既往的基础研究与临床研究容易出现脱节,真正的转化研究成果较少。国家必须尽快从源头抓起,通过各种机制推动基础医学发现向临床转化。自然科学基金委应更侧重于评价承担科技项目的科技工作者能否取得原创性突破发现、是否时刻注意将理论与实践紧密结合、是否实现了基础医学发现向临床应用的有效转化。国家自然科学基金应鼓励基础与临床研究密切结合,推动多学科交融发展,鼓励多团队、多个单位协同合作,使之成为今后国家自然科学基金申请的新常态。

新发呼吸道病毒感染创新研究的全链条指导思想

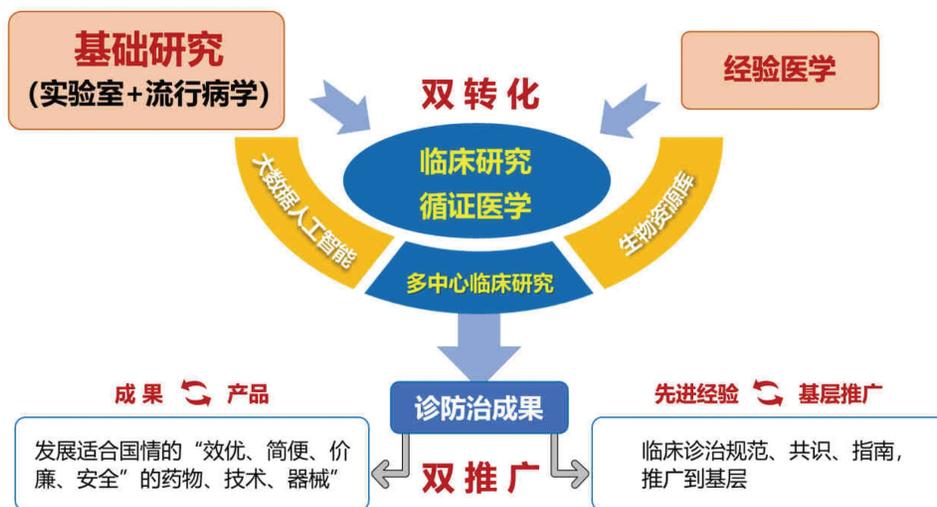


图 5 团队倡导的新发呼吸道病毒感染创新转化研究指导思想

3.3 加强对突发性公共卫生事件基础研究的持续投入

推动新发烈性呼吸道传染病的研究,必须坚持

不懈、常抓不放。2003 年抗击 SARS 战役后,人类曾认为 SARS 冠状病毒会倏然而去,放松了对新发烈性病毒感染(特别是突发性呼吸道病毒感染)研

究。尽管 SARS 疫情已结束近 20 年,冠状病毒致病机制与治疗的研究进展却相对滞后。在面临突如其来的新冠疫情,临床上一度面临特异性治疗匮乏的困境,致使我国及全球应对新冠肺炎的有效防控显得十分被动。除了 2009 年的甲型 H1N1 流感病毒疫情、2014 年再发的埃博拉病毒疫情、2015 年暴发的寨卡病毒疫情,21 世纪在国际上已出现三次由冠状病毒引起的突发性公共卫生事件(2003 年暴发的 SARS、2012 年暴发的 MERS、2020 年暴发的 COVID-19 疫情)。因此,通过总结本次抗击新冠疫情的经验,自然科学基金委应加强对此类疾病的基础研究投入。在形成较好基础的前提下,今后若再遇到突发公共卫生事件,我国必将能主动地开展防、诊、治的工作。

3.4 坚持不懈推进青年人的培养与高水平研究平台建设

在应对“国家急需”、更有效地开展新冠肺炎诊、治、防的形势要求下,自然科学基金委及时针对最新形势、前瞻性地调整了科研项目,近两年来我国青年科技人员在基础研究及临床实践中快速地成长。据美国“Hanson 临床科研”团队的研究报道,2021 年,我国在呼吸领域科技论文的贡献率在国际上已占 29.1%,排名第一,美国排名第二(17.9%);其中包括了大量的基础研究及转化应用研究,已受到国际上的重视。另据 2021 年度全球前 2% 顶尖科学家榜单(World's Top 2% Scientists 2021),我国已有的多名呼吸病学者进入该榜单。在上述两个榜单中,青年学者均成为科技成果产出的主体,这为我国步入国际先进行列创造了雄厚的人才基础。本研究团队深深体会到:对待青年骨干要注重考核其创新性思想、业务能力、团结精神,积极破除“五唯”思想,避免片面地强调“看出身”“重教育背景”;通过多给机会、鼓励尝试,使之能够“担大旗、挑重担”,加速青年骨干的成才发展。

科研任务具有复杂性与紧迫性的突出特征,要求交叉学科领域(如工程学科、信息学科)的科研工作者大协作。在开展自然科学基金委重大课题等“国家急需”的科研任务时,构建国家级高水平的科技平台将助力多学科团队应对各种错综复杂的紧急危机。自然科学基金委的重大课题本身就是高水平科技平台构建的关键助推器。前文所提及的重大基金项目 and 科技攻关项目均已助推应对突发呼吸道传染性疾病的构建。展望未来,自然科学基金委应进一步加强对该领域重大课题的支持力度,通过更新考核制度,培育出敢担当、善于合作、具有

打通产学研“最后一公里”能力的科研团队。

3.5 立足问题导向研究,推进中医药现代化及中西医结合发展

大量临床实践证实中医药、中西医结合防治疾病具有一定的优势,但基础研究薄弱。在如今以健康为核心的主题时代,中医的整体观、预防观为推动传统的从“疾病医学”向“健康医学”、从“重治疗”向“重预防”纵深发展提供了一个重大的战略。但中药临床疗效说不清、作用机理讲不明等核心问题仍困扰中医药发展。因此,自然科学基金委应以推动中药的现代化科学研究作为重要抓手,以临床问题为导向,逐步完善顶层设计,应用现代先进科学技术、进行多学科交叉,联合开展临床实证和作用机制研究,建立符合中医药特色的评价标准和体系。中药的药效评价应该遵循国际上所提倡的循证医学手段以验证其疗效与安全性。事实上,基于多中心随机临床实践的实践证明,我国通过循证医学证明有效、安全的一批中药方剂成功地推动了我国患者的临床治疗。在证实临床疗效的基础上,深入寻找药物的有效组分及作用机制,将有助于改进中药组分及组方,以进一步提高疗效。

4 结 语

本研究团队多年来抗击新发烈性呼吸道传染性疾病的历程再次证明,临床医学科学的发展必须紧密结合基础与临床实践,充分发挥多学科协作交叉的优势,对新发呼吸道传染性疾病的科学研究支持必须常抓不懈。自然科学基金委的提前布局、大力支持及正确引导将助力提升我国疫情防控工作的水平。

参 考 文 献

- [1] Li YM, Jin YK, Kuang LJ, et al. The N-terminal region of middle east respiratory syndrome coronavirus accessory protein 8b is essential for enhanced virulence of an attenuated murine coronavirus. *Journal of Virology*, 2022, 96(3): e0184221.
- [2] Mok CKP, Zhu AR, Zhao JX, et al. T-cell responses to MERS coronavirus infection in people with occupational exposure to dromedary camels in Nigeria: an observational cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, 2021, 21(3): 385–395.
- [3] Guan WD, Mok CKP, Chen ZL, et al. Characteristics of traveler with middle east respiratory syndrome, China, 2015. *Emerging Infectious Diseases*, 2015, 21(12): 2278–2280.
- [4] Zhao JX, Alshukairi AN, Baharoon SA, et al. Recovery from the Middle East respiratory syndrome is associated with antibody and T-cell responses. *Science Immunology*, 2017, 2(14): eaan5393.

- [5] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382: 1199—1207.
- [6] Jia LL, Xie J, Zhao JY, et al. Mechanisms of severe mortality-associated bacterial co-infections following influenza virus infection. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 2017, 7: 338.
- [7] Srivastava V, Yang Z, Hung IFN, et al. Identification of dominant antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity epitopes on the hemagglutinin antigen of pandemic H1N1 influenza virus. *Journal of Virology*, 2013, 87(10): 5831—5840.
- [8] Wu LH, Gao CJ, Wang GZ, et al. Clinical study on the related markers of blood coagulation in the patients with ANFH after SARS. *Frontiers of Medicine in China*, 2007, 1(4): 410—412.
- [9] Zhang YL, Chen PX, Guan WJ, et al. Increased intracellular Cl^- concentration promotes ongoing inflammation in airway epithelium. *Mucosal Immunology*, 2018, 11(4): 1149—1157.
- [10] Woo PC, Tung ET, Chan KH, et al. Cytokine profiles induced by the novel swine-origin influenza A/H1N1 virus: implications for treatment strategies. *The Journal of Infectious Diseases*, 2010, 201(3): 346—353.
- [11] Satarker S, Tom AA, Shaji RA, et al. JAK-STAT pathway inhibition and their implications in COVID-19 therapy. *Postgraduate Medicine*, 2021, 133(5): 489—507.
- [12] Xiang Z, Liu JL, Shi DK, et al. Glucocorticoids improve severe or critical COVID-19 by activating ACE2 and reducing IL-6 levels. *International Journal of Biological Sciences*, 2020, 16(13): 2382—2391.
- [13] Ali A, Kamjani MH, Kesselman MM. The role of tocilizumab in cytokine storm and improving outcomes in COVID-19. *Recent Patents on Anti-Infective Drug Discovery*, 2020, 15(2): 104—112.
- [14] Yang M, Li AS, Xie GC, et al. Transmission of COVID-19 from community to healthcare agencies and back to community: a retrospective study of data from Wuhan, China. *BMJ Open*, 2021, 11(12): e053068.
- [15] Cai J, Deng XW, Yang J, et al. Modeling transmission of SARS-CoV-2 Omicron in China. *Nature Medicine*, 2022, doi:10.1038/s41591-022-01855-7.
- [16] Guo H, Zheng JY, Huang G, et al. Xuebijing injection in the treatment of COVID-19: a retrospective case-control study. *Annals of Palliative Medicine*, 2020, 9(5): 3235—3248.
- [17] Song Y, Yao C, Yao Y, et al. XueBijing injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Critical Care Medicine*, 2019, 47(9): e735—e743.
- [18] Ding YW, Zeng LJ, Li RF, et al. The Chinese prescription lianhuaqingwen capsule exerts anti-influenza activity through the inhibition of viral propagation and impacts immune function. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 2017, 17(1): 130.
- [19] Li RF, Hou YL, Huang JC, et al. Lianhuaqingwen exerts anti-viral and anti-inflammatory activity against novel coronavirus (SARS-CoV-2). *Pharmacological Research*, 2020, 156: 104761.
- [20] Sun J, Zhu AR, Li HY, et al. Isolation of infectious SARS-CoV-2 from urine of a COVID-19 patient. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1): 991—993.
- [21] Xiao F, Sun J, Xu YH, et al. Infectious SARS-CoV-2 in feces of patient with severe COVID-19. *Emerging Infectious Diseases*, 2020, 26(8): 1920—1922.
- [22] Zhang ZY, Zeng E, Zhang L, et al. Potent prophylactic and therapeutic efficacy of recombinant human ACE2-Fc against SARS-CoV-2 infection in vivo. *Cell Discovery*, 2021, 7: 65.
- [23] Sun J, Zhuang Z, Zheng J, et al. Generation of a broadly useful model for COVID-19 pathogenesis, vaccination, and treatment. *Cell*, 2020, 182(3): 734—743. e5.
- [24] Zhuang Z, Lai XM, Sun J, et al. Mapping and role of T cell response in SARS-CoV-2-infected mice. *The Journal of Experimental Medicine*, 2021, 218(4): e20202187.
- [25] Yang ZF, Zhao J, Zhu YT, et al. The tree shrew provides a useful alternative model for the study of influenza H1N1 virus. *Virology Journal*, 2013, 10: 111.
- [26] Pan WQ, Dong ZY, Li F, et al. Visualizing influenza virus infection in living mice. *Nature Communications*, 2013, 4: 2369.
- [27] Chen RC, Sang L, Jiang M, et al. Longitudinal hematologic and immunologic variations associated with the progression of COVID-19 patients in China. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2020, 146(1): 89—100.
- [28] Wu YX, Ma L, Zhuang Z, et al. Main protease of SARS-CoV-2 serves as a bifunctional molecule in restricting type I interferon antiviral signaling. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2020, 5: 221.
- [29] Wu YX, Ma L, Cai SH, et al. RNA-induced liquid phase separation of SARS-CoV-2 nucleocapsid protein facilitates NF- κ B hyper-activation and inflammation. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, 2021, 6: 167.
- [30] Wang YQ, Li J, Zhang L, et al. Plasma cell-free RNA characteristics in COVID-19 patients. *Genome Research*, 2022, 32(2): 228—241.
- [31] Zhan YQ, Yang ZF, Chen RC, et al. Respiratory virus is a real pathogen in immunocompetent community-acquired pneumonia: comparing to influenza like illness and volunteer controls. *BMC Pulmonary Medicine*, 2014, 14: 144.
- [32] Wang YQ, Zhang L, Sang L, et al. Kinetics of viral load and antibody response in relation to COVID-19 severity. *The Journal of Clinical Investigation*, 2020, 130(10): 5235—5244.
- [33] Yu HQ, Sun BQ, Fang ZF, et al. Distinct features of SARS-CoV-2-specific IgA response in COVID-19 patients. *The European Respiratory Journal*, 2020, 56(2): 2001526. [PubMed]
- [34] Sun BQ, Feng Y, Mo XN, et al. Kinetics of SARS-CoV-2 specific IgM and IgG responses in COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections*, 2020, 9(1): 940—948.

- [35] Zhao JC, Wang W, Wang WL, et al. Comparison of immunoglobulin G responses to the spike and nucleocapsid proteins of severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus in patients with SARS. *Clinical and Vaccine Immunology: CVI*, 2007, 14(7): 839—846.
- [36] Zhao JC, Zhao JX, Mangalam AK, et al. Airway memory CD4⁺ T cells mediate protective immunity against emerging respiratory coronaviruses. *Immunity*, 2016, 44 (6): 1379—1391.
- [37] Niu XF, Li S, Li PC, et al. Longitudinal analysis of T and B cell receptor repertoire transcripts reveal dynamic immune response in COVID-19 patients. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 582010.
- [38] Zhang Y, Yan Q, Luo K, et al. Analysis of B cell receptor repertoires reveals key signatures of the systemic B cell response after SARS-CoV-2 infection. *Journal of Virology*, 2022, 96(4): e0160021.
- [39] Yan QH, He P, Huang XH, et al. Germline IGHV₃-53-encoded RBD-targeting neutralizing antibodies are commonly present in the antibody repertoires of COVID-19 patients. *Emerging Microbes & Infections*, 2021, 10 (1): 1097—1111.
- [40] Kang YF, Sun C, Zhuang Z, et al. Rapid development of SARS-CoV-2 spike protein receptor-binding domain self-assembled nanoparticle vaccine candidates. *ACS Nano*, 2021, 15(2): 2738—2752.
- [41] Guan M, Chen HY, Foo SY, et al. Recombinant protein-based enzyme-linked immunosorbent assay and immunochromatographic tests for detection of immunoglobulin G antibodies to severe acute respiratory syndrome (SARS) coronavirus in SARS patients. *Clinical and Diagnostic Laboratory Immunology*, 2004, 11 (2): 287—291.
- [42] Huh HJ, Kim JY, Kwon HJ, et al. Performance evaluation of the PowerChek MERS (upE & ORF1a) real-time PCR kit for the detection of middle east respiratory syndrome coronavirus RNA. *Annals of Laboratory Medicine*, 2017, 37 (6): 494—498.
- [43] Guo WL, Jiang Q, Ye F, et al. Effect of throat washings on detection of 2019 novel coronavirus. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 2020, 71(8): 1980—1981.
- [44] 广东省科学技术厅新冠肺炎防控指挥办科研攻关组实验室检测协作组. 广东地区新型冠状病毒实验室检测专家共识. *国际呼吸杂志*, 2020, 40(22):1681—1689.
- [45] Li SQ, Guo WL, Liu H, et al. Clinical application of an intelligent oropharyngeal swab robot; implication for the COVID-19 pandemic. *The European Respiratory Journal*, 2020, 56(2): 2001912.
- [46] Lo TW, Pickle CS, Lin S, et al. Precise and heritable genome editing in evolutionarily diverse Nematodes using TALENs and CRISPR/Cas9 to engineer insertions and deletions. *Genetics*, 2013, 195(2): 331—348.
- [47] Wang XJ, Zhong MT, Liu Y, et al. Rapid and sensitive detection of COVID-19 using CRISPR/Cas12a-based detection with naked eye readout, CRISPR/Cas12a-NER. *Science Bulletin*, 2020, 65(17): 1436—1439.
- [48] Xiao GH, He X, Zhang S, et al. Cas12a/guide RNA-based platform for rapid and accurate identification of major Mycobacterium species. *Journal of Clinical Microbiology*, 2020, 58(2): e01368—e01319.
- [49] Yang ZF, Mok CKP, Peiris JSM, et al. Human infection with a novel avian influenza A (H5N6) virus. *The New England Journal of Medicine*, 2015, 373(5): 487—489.
- [50] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *The New England Journal of Medicine*, 2020, 382(18): 1708—1720.
- [51] World Health Organization. Clinical management of COVID-19: Interim guidance. (2020-05-27)/[2022-07-19]. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/332196>.
- [52] Warner FJ, Guy JL, Lambert DW, et al. Angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) and its possible roles in hypertension, diabetes and cardiac function. *Letters in Peptide Science: LIPS*, 2003, 10(5): 377—385.
- [53] Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, et al. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *The European Respiratory Journal*, 2020, 55(5): 2000547.
- [54] Liang WH, Guan WJ, Chen RC, et al. Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. *The Lancet Oncology*, 2020, 21(3): 335—337.
- [55] Guan WJ, Liang WH, Shi Y, et al. Chronic respiratory diseases and the outcomes of COVID-19: a nationwide retrospective cohort study of 39, 420 cases. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice*, 2021, 9(7): 2645—2655. e14.
- [56] Nakamura Y, Kawahara H, Kamei M. Proposition of real-time precise prediction model of infectious disease patients from Prescription Surveillance using the National Database of Electronic Medical Claims. *Journal of Infection and Chemotherapy*, 2015, 21(11): 776—782.
- [57] González-Parra G, Villanueva RJ, Ruiz-Baragaño J, et al. Modelling influenza A (H1N1) 2009 epidemics using a random network in a distributed computing environment. *Acta Tropica*, 2015, 143: 29—35.
- [58] Yang ZF, Zeng ZQ, Wang K, et al. Modified SEIR and AI prediction of the epidemics trend of COVID-19 in China under public health interventions. *Journal of Thoracic Disease*, 2020, 12(3): 165—174.
- [59] Luo L, Yang ZF, Liang JY, et al. Crucial control measures to contain China's first Delta variant outbreak. *National Science Review*, 2022, 9(4): nwac004.
- [60] Lee N, Hui D, Wu AL, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *The New England Journal of Medicine*, 2003, 348(20): 1986—1994.
- [61] Gu X, Zhou F, Wang Y, et al. Respiratory viral Sepsis: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and treatment. *European Respiratory Review*, 2020, 29(157): 200038.
- [62] Liang W, Zhang L, Jiang G, et al. Development and validation of a nomogram for predicting survival in patients with resected non-small-cell lung cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2015, 33(8): 861—869.

- [63] Chen RC, Liang WH, Jiang M, et al. Risk factors of fatal outcome in hospitalized subjects with coronavirus disease 2019 from a nationwide analysis in China. *Chest*, 2020, 158(1): 97–105.
- [64] Song Q, Zhao L, Luo X, et al. Using deep learning for classification of lung nodules on computed tomography images. *Journal of Healthcare Engineering*, 2017, 2017: 8314740.
- [65] 应俊, 杨策源, 李全政, 等. 基于深度学习方法的慢性阻塞性肺疾病危重程度分类研究. *生物医学工程学杂志*, 2017, 34(6): 842–849.
- [66] Liang WH, Liang HR, Ou LM, et al. Development and validation of a clinical risk score to predict the occurrence of critical illness in hospitalized patients with COVID-19. *JAMA Internal Medicine*, 2020, 180(8): 1081–1089.
- [67] Liang WH, Yao JH, Chen AL, et al. Early triage of critically ill COVID-19 patients using deep learning. *Nature Communications*, 2020, 11: 3543.
- [68] Sang L, Nong LB, Zheng YX, et al. Effect of high-flow nasal Cannula versus conventional oxygen therapy and non-invasive ventilation for preventing reintubation: a Bayesian network meta-analysis and systematic review. *Journal of Thoracic Disease*, 2020, 12(7): 3725–3736.
- [69] Zhou ZQ, Zhong CH, Su ZQ, et al. Breathing hydrogen-oxygen mixture decreases inspiratory effort in patients with tracheal Stenosis. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 2019, 97(1): 42–51.
- [70] Guan WJ, Wei CH, Chen AL, et al. Hydrogen/oxygen mixed gas inhalation improves disease severity and dyspnea in patients with Coronavirus disease 2019 in a recent multicenter, open-label clinical trial. *Journal of Thoracic Disease*, 2020, 12(6): 3448–3452.
- [71] Wang ML, Cao RY, Zhang LK, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Research*, 2020, 30(3): 269–271.
- [72] Huang MX, Li M, Xiao F, et al. Preliminary evidence from a multicenter prospective observational study of the safety and efficacy of chloroquine for the treatment of COVID-19. *National Science Review*, 2020, 7(9): 1428–1436.
- [73] Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, et al. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 2021, 181(1): 71–78.
- [74] Zhang R, Pan Y, Fanelli V, et al. Mechanical stress and the induction of lung fibrosis via the midkine signaling pathway. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2015, 192(3): 315–323.
- [75] Nong LB, Liang WB, Yu YH, et al. Noninvasive ventilation support during fiberoptic bronchoscopy-guided nasotracheal intubation effectively prevents severe hypoxemia. *Journal of Critical Care*, 2020, 56: 12–17.
- [76] Sang L, Zhao ZQ, Yun PJ, et al. Qualitative and quantitative assessment of pendelluft: a simple method based on electrical impedance tomography. *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8(19): 1216.
- [77] Zhao ZQ, Sang L, Li YM, et al. Identification of lung overdistension caused by tidal volume and positive end-expiratory pressure increases based on electrical impedance tomography. *British Journal of Anaesthesia*, 2021, 126(5): e167–e170.
- [78] Xu YD, Deng XL, Han Y, et al. A multicenter retrospective review of prone position ventilation (PPV) in treatment of severe human H7N9 avian flu. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136520.
- [79] Liu XQ, Xu YH, Zhang R, et al. Survival predictors for severe ARDS patients treated with extracorporeal membrane oxygenation: a retrospective study in China. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0158061.
- [80] Liu XQ, Liu XS, Xu YH, et al. Ventilatory ratio in hypercapnic mechanically ventilated patients with COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 2020, 201(10): 1297–1299.
- [81] Yang ZF, Mok CKP, Liu XQ, et al. Clinical, virological and immunological features from patients infected with re-emergent avian-origin human H7N9 influenza disease of varying severity in Guangdong Province. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0117846.
- [82] Wang WJ, Liu XQ, Wu SP, et al. Definition and risks of cytokine release syndrome in 11 critically ill COVID-19 patients with pneumonia: analysis of disease characteristics. *The Journal of Infectious Diseases*, 2020, 222(9): 1444–1451.
- [83] Zhou BP, Zhong NS, Guan Y. Treatment with convalescent plasma for influenza A (H5N1) infection. *The New England Journal of Medicine*, 2007, 357(14): 1450–1451.
- [84] Li ZT, Li L, Zhou HX, et al. Radix isatidis polysaccharides inhibit influenza A virus and influenza A virus-induced inflammation via suppression of host TLR3 signaling in vitro. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 2017, 22(1): 116.
- [85] Wang YT, Yan W, Chen QL, et al. Inhibition viral RNP and anti-inflammatory activity of coumarins against influenza virus. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2017, 87: 583–588.
- [86] Li J, Zhou BX, Li CF, et al. Lariciresinol-4-O- β -D-glucopyranoside from the root of *Isatis indigotica* inhibits influenza A virus-induced pro-inflammatory response. *Journal of Ethnopharmacology*, 2015, 174: 379–386.
- [87] Hu K, Guan WJ, Bi Y, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter, prospective, randomized controlled trial. *Phytomedicine*, 2021, 85: 153242.
- [88] Ma QH, Qiu MS, Zhou HX, et al. The study on the treatment of Xuebijing injection (XBJ) in adults with severe or critical coronavirus disease 2019 and the inhibitory effect of XBJ against SARS-CoV-2. *Pharmacological Research*, 2020, 160: 105073.
- [89] Chen YQ, Liu CL, Wang TP, et al. Efficacy and safety of Bufe Huoxue capsules in the management of convalescent patients with COVID-19 infection: a multicentre, double-blind, and randomised controlled trial. *Journal of Ethnopharmacology*, 2022, 284: 114830.

How Basic Science Research Pioneers and Supports the Prevention and Control of COVID-19 Outbreaks

Weijie Guan^{1,2†} Zifeng Yang^{1†} Jincun Zhao¹ Huahao Shen³ Yuanlin Song⁴
Wenda Guan¹ Yimin Li¹ Yongbo Huang¹ Ling Chen¹ Nanshan Zhong^{1*}

1. *State Key Laboratory of Respiratory Disease/National Clinical Research Centre for Respiratory Disease/Guangzhou Institute of Respiratory Health, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120*
2. *Department of Thoracic Surgery/Guangzhou Institute for Respiratory Health, The First Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University, Guangzhou 510120*
3. *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou, 310009*
4. *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Zhongshan Hospital Fudan University, Shanghai 200032*

Abstract The standpoint and ultimate goal of conducting medical scientific research is to address the questions encountered in clinical practice, thus enhancing the treatment success rate. Since the fight against the severe acute respiratory syndrome, the National Science Foundation has for long continuously provided abundant funding sources to support the basic scientific research directed towards the prevention and control of outbreaks and the clinical needs. This has not only translated into an abundance of original findings, but also nurtured a number of prolific teams and platforms. While combating with emerging severe respiratory communicable diseases such as coronavirus disease 2019, multiple research teams have, on the basis of the previous research achievement, harnessed the interdisciplinary approaches to form a series of experience for the integrated outbreak prevention and control as well as the clinical management (ranging from clinical to medical engineering and bioinformatics). These included the establishment of diagnostic and pre-warning platforms for respiratory viruses, the invention of an integrated instrument for viral nucleic acid extraction and detection, the establishment of severe illness prediction, lung protective ventilation strategy, antiviral plasma therapy, the integrated system with multiple antiviral therapeutic strategies with combined western and Chinese medicine, as well as the development of effective vaccines and medications. These achievements have been incorporated into the Chinese and World Health Organization guidelines for the clinical management of coronavirus disease 2019. All these have been the proof of the long-term effective support of the National Science Foundation to the strategic needs for the prevention and control as well as the clinical management in China. Guided by the thought “orienting people’s health”, further strengthening the guidance of basic scientific research on the prevention and control of outbreaks will have important scientific and social relevance.

Keywords National Natural Science Foundation; severe acute respiratory syndrome coronavirus-2; emerging severe respiratory communicable diseases; basic research; innovation; clinical translation; clinical management

(责任编辑 魏鹏飞 张强)

* Corresponding Author, Email: nanshan@vip.163.com

† Contributed equally as co-first authors.