



实用医学杂志
The Journal of Practical Medicine
ISSN 1006-5725, CN 44-1193/R

《实用医学杂志》网络首发论文

题目： 新型冠状病毒感染与心血管疾病和心肌损伤的研究进展
作者： 杨逸成，熊长明
收稿日期： 2020-03-05
网络首发日期： 2020-04-23
引用格式： 杨逸成，熊长明. 新型冠状病毒感染与心血管疾病和心肌损伤的研究进展
[J/OL]. 实用医学杂志.
<http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1193.R.20200423.1325.004.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

新型冠状病毒感染与心血管疾病和心肌损伤的研究进展

杨逸成 熊长明

中国医学科学院,北京协和医学院阜外医院(北京100037)

【摘要】 2019年12月底在中国武汉出现了由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19),给人类健康带来极大的威胁。随着确诊病例数的增加和研究的逐步深入,发现COVID-19与心血管疾病相关,且SARS-CoV-2造成的心肌损伤在临床上越来越受到关注和重视。本文总结SARS-CoV-2与心血管疾病的相关性,并对病毒造成心肌损伤的可能机制作一综述,以期为全面认识SARS-CoV-2感染对心血管系统的影响提供帮助。

【关键词】 SARS-CoV-2; COVID-19; 心血管病; 心肌损伤

【中图分类号】 R541.9; R512.99

The association between SARS-CoV-2 infection with cardiovascular diseases and myocardial injury YANG Yicheng, XIONG Changming, Fuwai Hospital, Peking Union Medical College, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100037, China

Corresponding author: XIONG Changming E-mail: xiongcm2000@163.com

【Abstract】 At the end of December 2019, Corona Virus Disease 2019 (COVID-19) caused by SARS-CoV-2 infection appeared in Wuhan, China. The epidemic spread rapidly, posing a great threat to human health. With the increase in the number of confirmed cases and the gradual progress of researches, it is demonstrated that COVID-19 is associated with cardiovascular diseases, and the myocardial damage caused by SARS-CoV-2 has received more and more attention in clinic. This article summarizes the current status of SARS-CoV-2 and its correlation with cardiovascular system diseases. Meanwhile, we review several possible mechanisms about myocardial damage caused by the virus. It would be helpful to provide a comprehensive understanding of the impact on SARS-CoV-2 infection.

【Key words】 SARS-CoV-2; COVID-19; cardiovascular diseases; myocardial damage

1 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)和新型冠状病毒肺炎(COVID-19)

2019年12月底我国武汉暴发了肺炎疫情并迅速扩散,2020年1月9日,我国在媒体上报道武汉不明原因肺炎的病因确定为新型冠状病毒感染。世界卫生组织将新型冠状病毒感染引起的肺炎正式命名为COVID-19。2020年2月11日,国际病毒分类委员会冠状病毒研究小组建议将新型冠状病毒命名为SARS-CoV-2。SARS-CoV-2属于套式病毒目冠状病毒亚科 β 冠状病毒属,与SARS-CoV同为SARS相关冠状病毒种,但两者分类呈平行关系,分类于不同簇^[1-3]。大多冠状病毒感染人类引起症状较轻,截至目前,高致病性冠状病毒包

括SARS-CoV、MERS-CoV和SARS-CoV-2这三种^[4]。

SARS-CoV-2感染常引起发热、咳嗽、乏力和肌肉酸痛等呼吸道症状和全身症状,严重者可以引起急性呼吸窘迫综合征(ARDS)、脓毒性休克、凝血功能障碍和多器官功能障碍。与SARS-CoV感染相比,新型冠状病毒感染存在以下几点不同之处:(1)高传染性,据中国国家疾控中心团队基于425例患者流行病学数据,分析新冠肺炎基本传染数 R_0 为2.2,更有研究预测SARS-CoV-2的 R_0 值达到3.28^[5]。YANG等^[6]纳入9 000例患者后预测 R_0 为3.77,传染性明显超过SARS-CoV。由于病例数据不确定性和可变性的影响,导致研究结果不一致,但结合当前流行病学分析,SARS-CoV-2传播能力强,传播范围比SARS-CoV广泛得到学者的认可。截至2020年4月3日,全球206个国家出现SARS-CoV-2感染病例,累计确诊超过100万例,其中我国COVID-19确诊人数为82 802例;(2)病死率低,中国疾病预防控制中心报道COVID-19粗病

基金项目:中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2016-12M-3-006)

通信作者:熊长明 E-mail: xiongcm2000@163.com

死率为2.3%,病死密度为0.015/10人天^[7]; (3)传播途径多样,包括飞沫传播、接触传播、气溶胶传播等途径,是否能经消化道传播、母婴垂直传播尚需进一步研究; (4)潜伏期多为1~14 d,也有潜伏期长达24 d的个例,COVID-19患者在潜伏期内也具有传染性。全人群普遍易感,77.8%的COVID-19患者年龄在30~69岁之间,其中50~60岁年龄段的比例最高^[7]。COVID-19以低热为主,甚至无体温升高,也有患者以心悸、胸闷等心血管系统症状以及呕吐、腹泻等消化道症状为首发^[8]; (5)感染患者常合并基础疾病,SARS-CoV-2还易造成呼吸系统以外的心肌损伤和肾脏损伤等。

2 SARS-CoV-2与心血管疾病

多项流行病学研究提示,COVID-19患者中常合并基础疾病,其中以高血压、冠心病多见,此外合并心血管疾病的患者中病情较重,死亡风险上升,提示SARS-CoV-2更易感染患有心血管疾病的患者,以及该病毒感染会加重对心血管系统的损害。

在COVID-19确诊患者中常合并有基础疾病,以心血管疾病多见。一项荟萃分析纳入6项流行病学研究共1 527例确诊患者,指出COVID-19患者中最常见的心血管合并症是高血压(17.1%,95%CI: 9.9%~24.4%)和心脑血管疾病(16.4%,95%CI: 6.6%~26.1%)^[9]。HUANG等^[10]纳入41例患者资料,指出32%的确诊患者合并基础疾病,其中15%患者合并心血管疾病,15%患者合并高血压;WANG等^[11]分析的138例COVID-19患者中14.5%合并心血管疾病,31.2%患者合并高血压;钟南山等^[8]涵盖552家医院总共1 009例患者分析得出合并高血压的COVID-19患者占14.9%,合并冠心病的比例为2.5%。由于纳入病例数不同以及选择偏倚,上述流行病学研究报道结果不完全一致。另一方面,合并心血管疾病的患者病情重,转入重症监护室(ICU)的比例上升^[11]。研究分析COVID-19患者的基本情况发现重症患者中合并有高血压(23.7% vs. 13.3%)和冠心病(5.8% vs. 1.8%)的占比均较非重症患者高,且两组差异有统计学意义^[8]。由中国疾病预防控制中心开展的流行病学研究总共纳入72 314例大样本报道COVID-19无合并症患者粗病死率约为0.9%,而合并高血压和心血管病患者的病死率分别上升至6%和10.5%^[7]。合并心血管疾病的COVID-19患者与无心血管疾病的患者相比是否存在人群特征如年龄、性别等方面的差异需要循证医学证据和大样本数据进行分析,从而有助于临床医生对患者病

情的预判并进行更佳的干预决策。此外,7.3%的COVID-19患者以心悸为初始症状^[12],因此对于以心血管系统症状就诊的患者在临床上仍需重视,并注意排查,减少漏诊和误诊。

3 SARS-CoV-2诱发心肌损伤

心肌损伤在COVID-19患者中较为常见,与病情严重程度和院内死亡风险明显增加相关^[12]。多项研究观察到COVID患者中存在心肌酶谱和心肌损伤标志物的异常。HUANG等^[10]报道33%患者伴随CK升高以及12%患者hs-cTnI持续升高。WANG等^[11]统计138例患者中10例LDH水平升高,出现急性心肌损伤;钟南山等^[8]则指出41%患者存在HDL升高,13.7%患者CK指标上升。另一方面,以上研究均指出心肌损伤标志物异常的患者与病情的严重程度相关,重症患者中存在心肌损伤标志物异常的患者占22%~58.1%不等,远远高于在轻症患者中的比例^[13]。SHI等^[14]发现心脏损伤患者的心肌酶谱、肌钙蛋白、C反应蛋白和降钙素原等水平明显升高,且两组差异有统计学意义。CHEN等^[15]纳入99例确诊患者发现76%存在乳酸脱氢酶(LDH)升高(>250 U/L)且13%患者CK升高。CHEN等^[16]收集113例COVID-19死亡患者和161例康复患者的临床数据,得出死亡和康复患者的平均CK浓度(参考值范围:≤190.0 U/L)分别为189.0 U/L和84.0 U/L;LDH(参考值范围:135.0~225.0 U/L)为564.5 U/L和268.0 U/L;高敏肌钙蛋白I为(参考值范围:≤15.6 pg/mL)40.8 pg/mL和3.3 pg/mL,组间均存在较大差异。以上结果提示心肌酶谱和心肌损伤标志物的升高很可能是COVID-19患者不良预后的危险因素和预测指标。无心脏损伤的COVID-19患者与伴有心脏损伤者在年龄和辅助检查结果等方面存在差异。SHI等^[14]根据是否存在心脏损伤将416例COVID-19确诊患者分为两组,组间患者性别比例无差异,但与无心脏损伤者相比,伴有心脏损伤的患者年龄大(74岁 vs. 60岁)且多存在高血压等合并症,常出现急性肾损伤(8.5% vs. 0.3%)、凝血功能障碍(7.3% vs. 1.8%)等并发症;影像学检查结果提示超过60%合并心脏损伤的患者表现为多发斑纹和毛玻璃样混浊,而在无心脏损伤的患者中仅占4.5%。GUO等^[17]报道187例COVID-19患者中28%存在心肌损伤(肌钙蛋白T升高大于第99个百分位数上限),该人群年龄大(71.4岁 vs. 53.5岁)但以男性患者多见,与SHI等人的研究结果类似,存在心肌损伤的患者也常伴有合并症以及C反应蛋白、降钙素原水平的显著升高。以上研究结果

提示临床上对于存在心肌酶谱、肌钙蛋白等指标异常和影像学提示毛玻璃样混浊的老年患者(特别是男性患者)更应重视心脏损伤情况,进行最佳干预决策,改善预后。

首份病理报告称 COVID-19 患者心脏组织中仅存在少量炎症细胞浸润,但心肌无其他实质损伤^[17]。鉴于此研究仅纳入 1 例病理结果,且该患者先前无相关心血管系统症状和心肌损伤标志物改变,尚不能得出 SARS-CoV-2 不引起心脏损伤的结论。然而截至目前,也未有体外基础研究直接证明 SARS-CoV-2 对心肌细胞的损伤性。心肌酶谱和心肌损伤标志物的升高受许多因素影响,对于 COVID-19 患者心肌酶谱和心肌损伤标志物的升高是由病毒感染还是脓毒性休克^[18-19]、肝损伤或肾脏损伤等合并症所引起尚需基础研究和更多尸检结果予以证实。

4 SARS-CoV-2 引起心血管损伤的可能机制

SARS-CoV-2 引起心肌损伤的具体机制尚未明确。SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 属于同个病毒种,病毒结构、生物学性状、入侵细胞方式等存在诸多相似之处,借鉴 SARS-CoV 的致病机制以及结合 SARS-CoV-2 现有的研究成果,推测其致病机制可能如下。

4.1 病毒直接损伤作用 SARS-CoV 的 S 棘突蛋白通过与血管紧张素转化酶 2(ACE2)受体识别并结合,从而入侵肺泡细胞和支气管上皮细胞,造成细胞脱落阻塞肺泡腔和气道,引起呼吸窘迫综合征^[20]。WRAPP 等^[21]通过重建 SARS-CoV-2 的 S 棘突蛋白并发现其与 ACE2 之间的亲和力较 SARS-CoV 增加了 10~20 倍之多。由于心肌细胞中广泛表达 ACE2 受体,大量新型冠状病毒可能直接与 ACE2 结合后,入侵并直接损伤心肌细胞。此外,SARS-CoV-2 的生存和繁殖依赖于宿主细胞,大量病毒进入心肌细胞后,利用胞内的原料、营养物质和能量进行复制增殖,并不断调节线粒体的产能提高病毒的自我复制能力。大量病毒感染加重心肌细胞的负担,并导致心肌细胞内线粒体结构的破坏和功能异常,通过激活凋亡途径等机制引起心肌细胞的损伤和死亡^[22]。对于本身合并基础疾病的患者,SARS-CoV-2 的感染更加重了心肌细胞的负担,使其更易受到损伤。

4.2 ACE2 下调介导的心肌损伤 ACE2 虽然是 ACE 的同系物,但两种酶的功能完全不同。ACE 介导的 ACE-Ang II-AT1 轴引起血管收缩、血压上升和炎症反应,而 ACE2 介导的 ACE2-Ang 1-7-Mas

轴可拮抗以上效应^[23]。血管紧张素 II(Ang II)作为一种炎症因子调节蛋白,在介导心肌损伤中发挥着重要的调控作用,其水平升高促进 NADPH 氧化酶产生活性氧,介导心肌细胞的氧化应激损伤^[24-25],另一方面 Ang II 通过 NADPH 氧化酶/P38 MAPK 途径可诱导心肌细胞的凋亡。研究指出 Ang II 升高还可以通过介导胞内钙超载、心脏纤维化导致心肌的不可逆性损伤^[26-27]。由于对 Ang II 具有负性靶向调节作用,ACE2 在心脏和肾脏等器官中表现出保护作用^[28-30]。可能与 SARS-CoV 类似,心肌细胞受病毒感染后 ACE2 表达减少,造成 Ang II 水平升高,可能通过以上机制造成心肌细胞损伤和凋亡。此外,病毒感染引起的 ACE2 迅速下调会激活 ADAM-17/TACE 途径导致肿瘤坏死因子 α (TNF- α)的释放增加而引起心肌炎症性损伤^[31]。

4.3 免疫损伤和细胞因子风暴 SARS-CoV-2 可能通过诱导细胞因子大量释放造成细胞因子风暴,损伤心肌细胞。HUANG 等^[10]的研究指出 COVID-19 患者中促炎细胞因子包括 IL2、IL7、L1B、IFN γ 、IP10 和 MCP1 等水平升高,激活 Th1 细胞,且细胞因子水平高低与疾病严重程度呈正相关,此外在患有心脏损伤的患者中,炎症反应标志物如 C 反应蛋白、降钙素和白细胞计数等水平显著升高;另一项研究纳入 123 例 COVID-19 患者分析发现血浆 IL-6 和 IL-10 等细胞因子水平升高且细胞因子越高,病情越重,同时重症患者中 CD4⁺T 和 CD8⁺T 细胞水平较低^[32]。以上结果提示 SARS-CoV-2 损伤或者致死的机制可能与细胞因子风暴导致的心肌凋亡和坏死相关^[11]。

当前病理报告结果也提示严重的免疫损伤有可能是 SARS-CoV-2 的致病机制。虽然 COVID-19 患者中常见外周血淋巴细胞下降,CD4⁺和 CD8⁺细胞的数量大大减少,但病理免疫组化提示淋巴细胞功能可被激活。另一方面,COVID-19 患者中具有促炎效应的 CCR4⁺CCR6⁺Th17 细胞增加以及存在含有高浓度细胞毒性颗粒的 CD8⁺T 细胞,能部分解释 COVID-19 患者的免疫损伤^[18]。SARS-CoV 诱导的心肌炎症主要由巨噬细胞和由此产生的趋化因子介导^[31],与 SARS-CoV 类似,COVID-19 患者尸体解剖也发现心脏也有巨噬细胞浸润,经典激活性的巨噬细胞和替代激活性巨噬细胞之间的转化可能在细胞因子风暴中扮演了重要的角色^[32-33]。活化的巨噬细胞产生 TNF- α 从而引起一系列的促炎因子释放造成严重的心肌细胞损伤。值得注意的是,ACE2 下调也会导致 TNF- α 的释放,提示 ACE2 可能与细胞因子风暴有关。

在重症 SARS 患者中,可以使用糖皮质激素抑

制炎性介质的释放,减轻细胞因子反应,在改善患者临床症状中发挥重要的作用^[34]。然而针对重症 COVID-19 患者,使用糖皮质激素的临床效果并不明显,可能与 SARS-CoV-2 感染诱导的是 Th17/CD8 过度活化且其对激素不够敏感相关。在国家卫生健康委员会颁布的第七版新型冠状病毒肺炎诊疗方案中,对氧合指标进行性恶化,影像学进展迅速和机体炎症反应过度激活状态的患者仍保留短期使用糖皮质激素的建议。

4.4 氧供需失衡 肺部病理学提示 SARS-CoV-2 感染后以渗出性改变为主,导致患者出现低氧血症。另一方面 COVID-19 患者出现发热等全身症状,需氧量增加,进一步加剧了氧供需间的失衡。

氧供不足导致的线粒体损伤和氧化应激是病毒感染引起心脏损伤的重要病理生理机制^[35-36],推测 SARS-CoV-2 诱导的心肌损伤可能与氧化应激有关。低氧状态下线粒体结构和功能失调,抗氧化物质生成减少而活性氧水平增加,诱导心肌损伤。此外研究发现低氧诱导内质网应激后,通过激活 PERK-ATF4-CHOP(蛋白激酶 R 样内质网激酶-转录激活子 4-C/EBP 同源蛋白)途径使促凋亡因子和凋亡基因的表达增加,从而诱导心肌细胞凋亡和心脏损伤^[37]。目前仍需进一步的研究明确 COVID-19 患者氧供需失衡诱导心肌损伤的机制。

5 总结

COVID-19 疫情的爆发严重威胁人类的健康。SARS-CoV-2 具有人传人、多种传播途径等高传染性特征;全人群普遍易感,总病死率较 SARS 低,但重症 COVID-19 患者常因机体多个器官、系统受损导致救治更加困难。流行病学分析显示 COVID-19 感染患者常合并包括高血压、冠心病等在内的心血管疾病,并与病情严重程度相关。此外确诊患者中常可见心肌酶谱和心肌损伤标志物的升高,SARS-CoV-2 很可能通过直接损伤、诱导炎症反应和细胞因子风暴以及造成氧供-需失衡等机制诱发心肌损伤,具体分子机制仍有待于进一步研究。当然,临床上心肌酶谱和心肌损伤标志物升高受许多因素的影响,仅依赖心肌损伤标志物的异常尚不能准确诊断心肌损伤,仍应结合心电图、多普勒超声、影像学等手段以综合评估判断。

参考文献

[1] SHIMIZU K. 2019-nCoV, fake news, and racism[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225):685-686.
 [2] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):270-273.

[3] ZHANG H. Early lessons from the frontline of the 2019-nCoV outbreak[J]. *Lancet*, 2020, 395(10225):687.
 [4] LIU J, ZHENG X, TONG Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV[J]. *J Med Virol*, 2020, 92(5):491-494.
 [5] LIU Y, GAYLE A A, WILDER-SMITH A, et al. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus[J]. *J Travel Med*, 2020, 27(2). pii: taaa021.
 [6] YANG Y, LU Q, LIU M, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China [J]. medRxiv, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021675>.
 [7] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(2): 145-151.
 [8] GUAN W, NI Z, HU Y, et al. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J]. medRxiv, 2020, 2020: 2020-2022.
 [9] LI B, YANG J, ZHAO F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020. doi: 10.1007/s00392-020-01626-9.
 [10] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 497-506.
 [11] 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. doi: 10.1001/jama.2020.1585.
 [12] KUI L, FANG Y Y, DENG Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020. doi: 10.1097/CM9.0000000000000744.
 [13] DRIGGIN E, MADHAVAN M V, BIKDELI B, et al. Cardiovascular Considerations for Patients, Health Care Workers, and Health Systems During the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Pandemic.[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020. pii: S0735-1097(20)34637-4.
 [14] 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 cardiology*, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
 [15] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 507-513.
 [16] CHEN T, WU D, CHEN H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study.[J]. *BMJ (Clinical research ed.)*, 2020, 368: m1091.
 [17] GUO T, FAN Y, CHEN M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA cardiology*, 2020. doi: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
 [18] 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..

- [19] 庄海舟,沈璐华. 脓毒症时心肌损伤发生机制研究进展[J]. 实用医学杂志, 2008, 24(24): 4313-4315.
- [20] GRALINSKI L E, BARIC R S. Molecular pathology of emerging coronavirus infections [J]. *J Pathol*, 2015, 235(2): 185-195.
- [21] WRAPP D, WANG N, CORBETT K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. [J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263..
- [22] 邓巍. 病毒感染所致的心肌线粒体损伤[J]. 国外医学(儿科学分册), 2003, 30(4): 181-183.
- [23] VARAGIC J, AHMAD S, NAGATA S, et al. ACE2: angiotensin II/angiotensin-(1-7) balance in cardiac and renal injury. [J]. *Curr Hypertens Rep*, 2014, 16(3): 420.
- [24] DOUGHAN A K, HARRISON D G, DIKALOV S I. Molecular mechanisms of angiotensin II-mediated mitochondrial dysfunction: linking mitochondrial oxidative damage and vascular endothelial dysfunction. [J]. *Circ Res*, 2008, 102(4): 488-496.
- [25] GRIENGLING K K, USHIO-FUKAI M. Reactive oxygen species as mediators of angiotensin II signaling. [J]. *Regul Pept*, 2000, 91(1-3): 21-27.
- [26] OUDIT G Y, KASSIRI Z, JIANG C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS. [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(7): 618-625.
- [27] 周娟,富路. 血管紧张素 II 诱导心肌损伤机制的研究进展[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2018, 10(3): 383-384.
- [28] KUBA K, IMAI Y, OHTO-NAKANISHI T, et al. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters. [J]. *Pharmacol Ther*, 2010, 128(1): 119-128.
- [29] 李霁,张剑锋,喻莉,等. ACE2-Ang-(1-7)-Mas轴在调节慢性炎症性肾损伤中的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(19): 3310-3312.
- [30] CHENG H, WANG Y, WANG G Q. Organ-protective Effect of Angiotensin-converting Enzyme 2 and its Effect on the Prognosis of COVID-19. [J]. *J Med Virol*, 2020. doi: 10.1002/jmv.25785.
- [31] CAMERON M J, RAN L, XU L, et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome. [J]. *J Virol*, 2007, 81(16): 8692-8706.
- [32] WAN S, YI Q, FAN S, et al. Characteristics of lymphocyte subsets and cytokines in peripheral blood of 123 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (NCP) [J]. medRxiv, 2020. doi: <https://doi.org/10.1101/2020.02.10.20021832>.
- [33] Aveolar Macrophage Activation and Cytokine Storm in the Pathogenesis of Severe COVID-19 [EB/OL]. <https://www.researchsquare.com/article/rs-19346/v1>, 2020-4-5.
- [34] ZHONG N. Management and prevention of SARS in China [J]. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2004, 359(1447): 1115-1116.
- [35] WEI J, GAO D F, WANG H, et al. Impairment of myocardial mitochondria in viral myocardial disease and its reflective window in peripheral cells [J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e116239.
- [36] LI Y C, GE L S, YANG P L, et al. Carvedilol treatment ameliorates acute coxsackievirus B3-induced myocarditis associated with oxidative stress reduction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2010, 640(1-3): 112-116.
- [37] DURANTE W. Targeting endoplasmic reticulum stress in hypoxia-induced cardiac injury [J]. *Vascul Pharmacol*, 2016, 83: 1-3.

(收稿:2020-03-05 编辑:李以圣)