

新型冠状病毒肺炎与心肌损伤研究进展

宋小刚, 汤吉超综述, 陈永清审校

【摘要】 新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 不仅损伤呼吸系统, 也可以导致心肌损伤。在合并心血管疾病的 COVID-19 患者中心肌损伤发生率更高。并发心肌损伤的 COVID-19 患者危重率和死亡率明显增加。文章就新型冠状病毒肺炎引起心肌损伤的危险因素、临床表现以及可能机制进行综述。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 心肌损伤; 危险因素; 临床表现; 可能机制

【中图分类号】 R542.2 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2022)01-0059-05

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2022.01.013

Research advance in COVID-19 and myocardial injury

SONG Xiao-gang¹, TANG Ji-chao² reviewing, CHEN Yong-qing³ checking

(1. The Second Clinical Medical Collage of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. The Graduate School of Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China; 3. Department of Cardiology, the 940th Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou 730000, Gansu, China)

【Abstract】 The COVID-19 not only damages the respiratory system, but can also cause damage to the myocardial tissue. The incidence of myocardial damage is higher in COVID-19 patients with cardiovascular disease. The critical rate and mortality rate in COVID-19 patients complicated with myocardial injury have significantly increased. This paper reviews the risk factors, clinical manifestations and possible mechanisms of myocardial injury induced by COVID-19.

【Key words】 COVID-19; myocardial injury; risk factors; clinical manifestations; possible mechanisms

0 引 言

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 在世界范围内大流行, 其病原体 2019 新型冠状病毒 (2019 novel coronavirus, 2019-nCoV), 是一种高度传染性的呼吸系统病毒。COVID-19 的临床表现虽然以呼吸系统症状为主, 但也可并发严重的心肌损伤, 尤其是在患有心血管疾病的患者中, 其病情重, 死亡率高。因此, 了解 COVID-19 对心血管系统的损伤及可能机制, 有助于治疗患者, 降低死亡率。

1 COVID-19 与血管紧张素转换酶-2 (angiotensin converting enzyme -2, ACE-2)

2019-nCoV 感染细胞的过程, 首先是其尖峰蛋白被切割成两个亚单位 S1 和 S2, 在细胞丝氨酸蛋白酶 (TMPRSS2) 介导下, S1 与细胞膜上的 ACE-2 受体结合, 从而进入肺泡上皮细胞、巨噬细胞、内皮细胞、心肌细胞等^[1]。ACE-2 可直接作用于血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II), 使其分解产生 Ang 1-7, Ang 1-7 通过与 Mas 受体结合而发挥扩张血管、抗增殖和抗氧化应激的作用。Oudit 等^[2] 研究表明, 血浆 ACE-2 浓度升高与心功能不全、合并房颤、快心室率、低收缩压等疾病恶化指标有相关性。因此, 测定血浆 Ang II 和 ACE-2 水平及活性可间接评估 COVID-19 患者肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS) 状态并指导治疗。

应用血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin

基金项目: 甘肃省自然科学基金 (18JR3RA402); 西北民族大学课题 (31920200012)

作者单位: 730000 兰州, 兰州大学第二临床医学院 (宋小刚); 730000 兰州, 甘肃中医药大学研究生院 (汤吉超); 730000 兰州, 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院心内科 (陈永清)

通信作者: 陈永清, E-mail: chyqmd@163.com

converting enzyme inhibitor, ACEI) 或血管紧张素 II 受体拮抗剂 (angiotensin II receptor blocker, ARB) 抑制 RAAS 可能导致 ACE-2 水平增加, 而 ACE-2 是 2019-nCoV 的功能性受体, COVID-19 患者应用 ACEI 或 ARB 是否会增加 COVID-19 感染率, 目前仍有争议。Kreutz 等^[3] 研究表明在有心血管疾病风险的患者中不建议停用 ACEI 或 ARB。

2019-nCoV 与 ACE-2 结合可能导致 ACE-2 降解或脱落而表达降低, 导致 Ang II 降解减少和 Ang II 受体 (AT1R) 活化增加, 从而 RAAS 过度激活, 诱导 COVID-19 心肌炎症反应和损伤。在 COVID-19 患者中应用 ACEI 或 ARB, 可能会减少病毒导致的 ACE-2 下调, 进而促进 Ang II 降解, 减少 AT1R 活化, 在治疗中的发挥有益作用。

2 心肌损伤的危险因素

2.1 血液指标 心脏标志物 (如高敏肌钙蛋白) 的血清水平高于 99% 参考上限, 或心电图和超声心动图有新的异常 (如异常 Q 波、室壁运动异常等), 则诊断为急性心肌损伤^[4]。Li 等^[5] 研究表明, 年龄 > 70 岁, C 反应蛋白 > 100 mg/L, 乳酸脱氢酶 > 300 U/L, 乳酸 > 3 mmol/L 是 COVID-19 心肌损伤的独立预测因子。多项研究^[6-9] 均表明, 年龄、高敏肌钙蛋白、肌酸激酶同工酶、D-二聚体、血清铁蛋白、C 反应蛋白、红细胞沉降率、白细胞介素-6、纤维蛋白原、凝血酶原时间、血肌酐和降钙素原的升高是心肌损伤、病情危重和死亡的预测因素。

2.2 合并疾病 Guan 等^[10] 研究表明, 心血管疾病是重症 COVID-19 的一个危险因素。20% ~ 30% 的 COVID-19 住院患者出现心肌损伤, 合并心血管疾病的患者发生率更高 (55%)^[11]。Richardson 等^[12] 研究表明, COVID-19 患者出现心肌损伤最常见的合并疾病是高血压 (57%)、肥胖 (42%) 和糖尿病 (34%)。Grasselli 等^[13] 研究发现, 出现心肌损伤的 COVID-19 患者中 68% 存在合并疾病, 包括高血压 (49%)、心血管疾病 (21%)、高胆固醇血症 (18%) 或糖尿病 (17%)。Wang 等^[14] 研究表明, COVID-19 心肌损伤最常见的合并疾病是高血压 (15% ~ 30%)。

Guo 等^[11] 研究发现, 在 COVID-19 患者中, 无合并疾病且肌钙蛋白正常者的死亡率为 7.6%, 肌钙蛋白升高者的死亡率为 37.5%, 而合并其他疾病时, 肌钙蛋白升高者的死亡率为 69.4%。中国疾病控制和预防中心发布的报告指出, COVID-19 合并其他疾病者的死亡率明显高于无合并症者, 与无合并

症者 (0.9%) 相比, 患有心血管疾病 (10.5%)、糖尿病 (7.3%) 或高血压 (6%) 的 COVID-19 住院患者的病死率较高。

心血管疾病、高血压等既是重症 COVID-19 和死亡率的危险因素, 同时也预测着较高的心肌损伤发生率。重症患者心肌损伤发生率比非重症患者高约 13 倍^[15]。可能由于基础慢性病, 心肌组织对病毒损伤的敏感性增加或对病毒的易感性增加, 导致存在合并疾病的患者更容易出现心肌损伤。同时, 重症 COVID-19 患者心肺功能失代偿, 导致氧合减少, 低氧血症又加重了心肌损伤^[16]。

3 心肌损伤的临床表现

多项研究表明, COVID-19 导致严重的急性心肌损伤, 出现包括心功能不全、心肌病、心律失常和急性心力衰竭等并发症, 急性心肌损伤的范围可从无症状的肌钙蛋白升高到暴发性心肌炎和心源性休克^[6,10,17-18]。Puntmann 等^[19] 纳入 100 名 COVID-19 康复者, 78% 的患者核磁共振成像检测到心肌损伤, 60% 的患者出现心肌炎症、水肿和/或弥漫性心肌纤维化, 表现为左心室和/或右心室射血分数减低, 左心室容积和质量增高。Guo 等^[11] 纳入 187 例 COVID-19 患者, 肌钙蛋白升高者较肌钙蛋白正常者更容易出现急性呼吸窘迫综合征 (57.7% vs 11.9%)、恶性室性心律失常 (11.5% vs 5.2%)、急性凝血功能障碍 (65.8% vs 20.0%) 和急性肾损伤 (36.8% vs 4.7%) 等并发症, 且死亡率明显升高 (59.6% vs 8.9%)。

3.1 心律失常 除缺氧、发热或败血症引起的窦性心动过速外, 还出现了室性和房性心律失常。COVID-19 患者心律失常的总发生率为 16.7%, 入住 ICU 的患者 (44.4%) 高于非 ICU 患者 (8.9%)^[14]。Guo 等^[11] 研究发现, 住院期间室性心动过速/心室颤动的总发生率为 7%。在一项纳入 700 名 COVID-19 患者的研究中, 1.3% 发生心脏骤停, 3.6% 发生心房颤动, 1.3% 发生明显的缓慢性心律失常, 1.4% 发生非持续性室性心动过速^[20]。Richardson 等^[12] 纳入的 4250 名 COVID-19 患者中 6% 出现了 QTc 延长 (QTc > 500 ms)。心律失常的高发生率可能是由于 COVID-19 患者心肌细胞水肿、膜电位不稳定、电解质和血流动力学紊乱以及炎症应激所致。

3.2 心肌炎 病毒感染心肌可导致严重的低血压和低心排量, 心脏核磁共振检查发现弥漫性室壁

增厚和水肿,甚至类似 Takotsubo 综合征样改变^[21-23]。Tavazzi 等^[24]报道心内膜活检显示心肌炎症反应,心肌内发现 2019-nCoV 病毒颗粒,伴局限性心肌细胞坏死,这表明 2019-nCoV 可直接感染心肌细胞导致心肌炎症。但 Fox 等^[25]分析了 10 例 COVID-19 死亡病例,心肌组织无明显淋巴细胞炎性浸润,提示病毒可能并非直接侵犯心肌。因此,目前尚不清楚心肌炎是由病毒直接损伤所致还是由炎症反应引起的。

3.3 心力衰竭 Chen 等^[26]分析了 113 名 COVID-19 死亡病例,表明除急性呼吸窘迫综合征和脓毒症外,急性心脏损伤(77%)和心力衰竭(49%)是最常见的严重并发症。Zhou 等^[6]报道 COVID-19 住院患者 23% 合并心力衰竭,幸存者 12% 并发心力衰竭,死亡者 52% 并发心力衰竭。继发于 ARDS、肺血栓栓塞症或病毒介导的血管内皮和平滑肌组织损伤,导致肺血管阻力升高,可能导致右心室扩张和功能障碍^[27],使用呼气末正压通气也可能恶化心脏功能。

3.4 心肌缺血和心肌梗死 研究表明,由于血管内皮细胞表达 ACE-2,2019-nCoV 可以感染内皮细胞,导致斑块不稳定或破裂^[28-29]。同时,血液高凝状态和全身炎症反应也可能引起斑块不稳定和破裂,导致 1 型心肌梗死。ARDS、呼吸功能衰竭引起的低氧血症,败血症引起的发热、心动过速和心功能恶化等加重心肌缺血,诱发 2 型心肌梗死。

3.5 血栓形成 多个尸检研究表明,在 COVID-19 死亡患者中,微血管和大血管血栓形成的发生率较高,尤其是在肺循环中^[25,30-31]。肺栓塞是最常见的血栓性并发症,可导致严重的右心功能衰竭。也可能出现深静脉置管和体外循环中血栓形成,以及动脉血管闭塞,如急性心肌梗死和脑梗死等^[32-33]。血栓形成的原因可能有多方面:炎症因子如 IL-6、IL-8 和 TNF- α 可促进凝血,甚至血栓形成;缺氧通过增加血液粘稠度促进血栓形成,也可诱导转录因子依赖的信号通路增加了血液凝固性^[34];2019-nCoV 介导的内皮损伤和内皮炎症,可产生过量凝血酶,抑制纤维蛋白降解,引发血栓形成^[35]。卧床制动,凝血因子、纤维蛋白原的增加和中性粒细胞胞外陷阱的存在共同导致患者的高凝状态^[36]。

4 心肌损伤的可能机制

4.1 病毒直接损伤 ACE-2 在心肌细胞、内皮细胞、成纤维细胞和平滑肌细胞中高表达,此为病毒

直接损伤心肌细胞提供了可能^[37]。Sharma 等^[38]研究表明,2019-nCoV 可直接进入多能干细胞衍生的心肌细胞并在其中复制,诱导细胞凋亡,导致感染 72 h 后心肌细胞死亡。但有病理学报道^[39],在心肌细胞中没有观察到病毒颗粒。Lindner 等^[40]分析了 39 份 COVID-19 尸检报告,认为 2019-nCoV 最有可能的定位不是在心肌细胞中,而是侵入心肌组织的间质细胞或巨噬细胞中。目前,病毒是否可以直接损伤心肌细胞仍需要更多的证据。

4.2 缺氧 COVID-19 引起肺泡气体交换障碍,导致 ARDS、呼吸衰竭、低氧血症,产生呼吸性酸中毒甚至代谢性酸中毒,诱导产生氧自由基,损伤心肌细胞。在 Chen 等^[41]研究中,约 76% 的感染者存在低氧血症。缺氧导致钙离子流入心肌细胞,诱发心肌细胞凋亡^[17]。缺氧还可诱发线粒体损伤和氧化应激,导致乳酸和其他代谢物产物堆积,加重心肌细胞损伤;同时,缺氧导致心脏代偿性泵血加快,诱发或加剧了心功能不全和心力衰竭。

4.3 细胞因子风暴 COVID-19 发病后约 7~10 d 会出现大量细胞因子释放过程(细胞因子风暴),导致过度的炎症反应,常诱发急性心力衰竭、血栓栓塞、肾衰竭、休克和多器官衰竭^[4,6,11,17,42]。由于 T-辅助细胞 1 (Th1) 和 T-辅助细胞 2 (Th2) 反应失衡,组织中包括 IL-2、IL-4、IL-6、IL-7 和 IL-10 等炎症因子水平显著升高^[4,6,41]。同时,TNF- α 、干扰素诱导蛋白(IP)-10、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 α 、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、C 反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)等炎症标志物也明显升高^[4,6,42]。由于细胞因子风暴和炎症反应,心肌细胞损伤或凋亡增加,冠脉斑块稳定性降低,心血管事件风险显著增加。

4.4 应激反应 尤其在重症患者中,过度的情绪反应,如焦虑、恐惧等诱发儿茶酚胺大量释放,高血浆儿茶酚胺含量具有直接的心肌毒性,可导致血压升高、冠脉血管痉挛、微循环障碍、灌注降低、心律失常甚至心源性猝死。同时,发热也可激活交感神经,引起心肌耗氧量增加,进一步加重心肌损伤。

4.5 保护性因素下降

4.5.1 ACE-2 下调 2019-nCoV 与 ACE-2 结合导致其下调,ACE-2 的下调导致具有扩张血管作用的 Ang 1-7 生成减少,心脏保护作用减弱。同时,Ang II 过度释放,导致心动过速、血压升高、心肌细胞肥大等,可能会加速心血管疾病的进展和恶化^[43]。

4.5.2 内皮功能障碍 心血管疾病及其危险因素,如糖尿病、肥胖、吸烟等,引起内皮功能障碍^[44],或者 2019-nCoV 感染血管内皮细胞^[35],导致内皮细胞损伤和凋亡,内皮完整性丧失和通透性增加,促进血栓形成^[45]。同时,内皮细胞前列环素产生减少和活化血小板的血栓烷合成增加,均可促进血栓形成,而血栓可能进一步损害内皮,导致内皮炎症和功能障碍。

4.6 药物不良反应 治疗 COVID-19 及并发症的药物中,阿奇霉素和羟氯喹可增加心律失常的风险,如 QT 间期延长、尖端扭转型室速和心源性猝死^[46]。氯喹可能会增加心肌细胞去极化时间和浦肯野纤维不应期,导致房室结及传导系统功能障碍,甚至发生阿-斯综合征;干扰素可能会影响心脏传导系统功能,导致心律失常以及心肌缺血和心肌病;洛匹那韦/利托那韦可能引起心动过缓^[47]。

5 结 语

2019-nCoV 感染引起 COVID-19,同时也可能造成心肌损伤。合并心血管疾病、高血压等增加了心肌损伤的发生率,临床上可能出现心律失常、心肌炎、心力衰竭、心肌梗死及血栓事件。心肌损伤的机制可能有病毒的直接损伤、缺氧、细胞因子风暴、应激反应、保护性因素的下调和药物不良反应等,这些可能机制还需要在临床实践中以及动物和细胞实验中进一步证实和修正。尽管具体机制尚未完全了解,但是从重症 COVID-19 中康复的患者心肌损伤风险可能还持续存在,有必要继续监测这些患者的心脏健康问题。同时进行更多的研究来揭开 COVID-19 相关心肌损伤的分子机制,并开发针对 COVID-19 心肌损伤的有效筛查和治疗干预措施。

【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Oudit GY, Pfeffer, MA. Plasma angiotensin-converting enzyme 2: novel biomarker in heart failure with implications for COVID-19[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(19):1818-1820.
- [3] Kreutz R, Algharably E, Azizi M, *et al.* Hypertension, the renin-angiotensin system, and the risk of lower respiratory tract infections and lung injury: implications for COVID-19[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(10):1688-1699.
- [4] Huang CL, Wang YM, Li XW, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [5] Li NZ, Zhang SD, He B, *et al.* Retrospective Study of Risk Factors for Myocardial Damage in Patients with Critical Coronavirus Disease 2019, in Wuhan [J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(15):e016706.
- [6] Zhou F, Yu T, Du RH, *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.
- [7] Wu CM, Chen XY, Cai YP, *et al.* Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China [J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(7):934-943.
- [8] Ruan QR, Yang K, Wang WX, *et al.* Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5):846-848.
- [9] Cummings MJ, Baldwin MR, Abrams D, *et al.* Epidemiology, clinical course, and outcomes of critically ill adults with COVID-19 in New York City: a prospective cohort study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10239):1763-1770.
- [10] Guan W, Ni Z, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18):1708-1720.
- [11] Guo T, Fan YZ, Chen M, *et al.* Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7):811-818.
- [12] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, *et al.* Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area [J]. *JAMA*, 2020, 323(20):2052-2059.
- [13] Grasselli G, Zangrillo A, Zanella A, *et al.* Baseline Characteristics and Outcomes of 1591 Patients Infected With SARS-CoV-2 Admitted to ICUs of the Lombardy Region, Italy [J]. *JAMA*, 2020, 323(16):1574-1581.
- [14] Wang DW, 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.
- [15] Li B, Yang J, Zhao FM, *et al.* Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(5):531-538.
- [16] Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, *et al.* Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(19):1798-1800.
- [17] Shi SB, 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.
- [18] Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, *et al.* Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors in Patients with Covid-19 [J].

- N Engl J Med, 2020, 382(17):1653-1659.
- [19] Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, *et al.* Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(11):1265-1273.
- [20] Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, *et al.* COVID-19 and cardiac arrhythmias [J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9):1439-1444.
- [21] Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, *et al.* Cardiac Involvement in a patient with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7):819-824.
- [22] Kim IC, Kim JY, Kim HA, *et al.* COVID-19-related myocarditis in a 21-year-old female patient [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(19):1859.
- [23] Sala S, Peretto G, Gramegna M, *et al.* Acute myocarditis presenting as a reverse Tako-Tsubo syndrome in a patient with SARS-CoV-2 respiratory infection [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(19):1861-1862.
- [24] Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, *et al.* Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(5):911-915.
- [25] Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, *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.
- [26] Chen T, Wu D, Chen HL, *et al.* Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: Retrospective study [J]. *BMJ*, 2020, 368:m1091.
- [27] Creel-Bulos C, Hockstein M, Amin N, *et al.* Acute cor pulmonale in critically ill patients with Covid-19 [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(21):e70.
- [28] Tersalvi G, Vicenzi M, Calabretta D, *et al.* Elevated troponin in patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): possible mechanisms [J]. *J Card Fail*, 2020, 26(6):470-475.
- [29] Bandyopadhyay D, Akhtar T, Hajra A, *et al.* COVID-19 Pandemic: Cardiovascular Complications and Future Implications [J]. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2020, 20(4):311-324.
- [30] Lax SF, Skok K, Zechner P, *et al.* Pulmonary arterial thrombosis in COVID-19 with fatal outcome: results from a prospective, single-center, clinicopathologic case series [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(5):350-361.
- [31] Wichmann D, Sperhake JP, Lutgehetmann 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.
- [32] Cui SP, Chen S, Li XN, *et al.* Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(6):1421-1424.
- [33] Bangalore S, Sharma A, Slotwiner A, *et al.* ST-segment elevation in patients with Covid-19 — a case series [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25):2478-2480.
- [34] Tang N, Bai H, Chen X, *et al.* Anticoagulant treatment is associated with decreased mortality in severe coronavirus disease 2019 patients with coagulopathy [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(5):1094-1099.
- [35] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, *et al.* Endothelial cell infection and endothelitis in COVID-19 [J]. *Lancet*, 2020, 395(10234):1417-1418.
- [36] Maier CL, Truong AD, Auld SC, *et al.* COVID-19-associated hyperviscosity: a link between inflammation and thrombophilia? [J]. *Lancet*, 2020, 395(10239):1758-1759.
- [37] Chen L, Li XJ, Chen MQ, *et al.* The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 [J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(6):1097-1100.
- [38] Sharma A, Garcia G, Wang YZ, *et al.* Human iPSC-Derived Cardiomyocytes are Susceptible to SARS-CoV-2 Infection [J]. *Cell Rep Med*, 2020, 1(4):100052.
- [39] Xu Z, Shi L, Wang YJ, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4):420-422.
- [40] Lindner D, Fitzek A, Brauningner H, *et al.* Association of Cardiac Infection With SARS-CoV-2 in Confirmed COVID-19 Autopsy Cases [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(11):1281-1285.
- [41] Chen NS, 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.
- [42] Mehta P, McAuley DF, Brown M, *et al.* COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression [J]. *Lancet*, 2020, 395(10229):1033-1034.
- [43] Liu YX, Yang Y, Zhang C, *et al.* Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3):364-374.
- [44] Souilhol C, Serbanovic-Canic J, Fragiadaki M, *et al.* Endothelial responses to shear stress in atherosclerosis: a novel role for developmental genes [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(1):52-63.
- [45] Li XR, Sun XD, Carmeliet P. Hallmarks of Endothelial Cell Metabolism in Health and Disease [J]. *Cell Metab*, 2019, 30(3):414-433.
- [46] Chorin E, Dai M, Shulman E, *et al.* The QT interval in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine and azithromycin [J]. *Nat Med*, 2020, 26(6):808-809.
- [47] 赵承奇, 靳增华, 王雪芬, 等. 新型冠状病毒肺炎治疗药物的研究进展 [J]. *东南国防医药*, 2021, 23(1):58-63.

(收稿日期:2021-04-27; 修回日期:2021-07-13)

(责任编辑:刘玉巧; 英文编辑:吕镫烽)