

2019 新型冠状病毒感染所致心肌损害及防治策略

谭明亮^{1,2}, 刘雅¹, 程伟², 张海港¹

(1. 陆军军医大学药学与检验医学系药理学教研室; 2. 陆军军医大学西南医院心脏外科, 重庆市 400038)

[关键词] 2019 新型冠状病毒; 心肌损害; 病理机制; 药物

[摘要] 自 2019 年 12 月以来, 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)肆虐传播, 造成全球恐慌。2019-nCoV 感染不仅导致肺部损伤, 还在相当比例患者中引起心肌损害和病情恶化, 造成预后不良。有关 2019-nCoV 导致心肌损害的特点人们仍知之甚少。本文旨在对 2019-nCoV 所致心肌损害的表现、致病机制及防治药物进行综述和展望。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Myocardial damage induced by 2019-nCoV infection and its treatment strategy

TAN Mingliang^{1,2}, LIU Ya¹, CHENG Wei², ZHANG Haigang¹

(1. Department of Pharmacology, College of Pharmacy and Laboratory Medicine; 2. Department of Cardiac Surgery, Southwest Hospital, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[KEY WORDS] 2019 novel coronavirus; myocardial injury; pathological mechanism;

drug

[ABSTRACT] Since December 2019, the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) has been raging around the world and causing global panic. 2019-nCoV infection not only leads to lung injury, but also causes myocardial damage in a considerable proportion of patients, which worsens the state of illness and associates with poor prognosis. Heretofore little is known about the characteristic of myocardial damage induced by 2019-nCoV infection. Therefore, this paper will focus on the features, pathological mechanism, prevention and treatment of myocardial damage caused by 2019-nCoV.

自 2019 年 12 月以来, 2019 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)所致的 2019 冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)逐步蔓延至全国, 截止 2020 年 3 月 8 日, 已经传播至全球超过 100 个国家和地区, 10 万多人确诊感染, 目前中国以外地区还在快速上升中, 对各国人民生命健康和世界经济都造成了极其严重的影响。

2019-nCoV 感染首发症状主要表现为肺部损伤, 但同时也对心脏、肾脏、肝脏和大脑等其他脏器造成损害^[1-3], 部分患者存在明显的心血管类症状。据熊娟等^[4]报道, 在其统计的 89 例患者中, 出现急性心肌损伤患者 6 例, 占比 6.7%, 而且重型和危重型患者病毒感染和炎症反应更重, 更容易出现心肌损伤。曹斌团队在《Lancet》上的报道指出, 有高达 12% 患者出现急性心肌损伤^[1]。2019-nCoV 感染所致心肌损害的主要表现包括乏力、心慌、胸闷, 可为

患者首发症状。实验室检查可见血清高敏肌钙蛋白 I (high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(myocardial-specific isoenzyme of creatine kinase, CK-MB)、N 末端-脑钠肽前体(N-terminal proBNP, NT-proBNP)升高。有 16.7% 患者心电图出现 ST 段改变和心律失常, 可为快速型, 如窦性心动过速、心房纤颤、室性心动过速, 甚至心颤; 亦可为缓慢型, 如房室传导阻滞、窦性心动过缓等^[5]。超声心动图检查可见心室结构和功能异常, 例如心室收缩或舒张功能异常, 心腔内径增大、室壁回声减低, 二尖瓣返流, 肺动脉压力增高等^[6]。病理解剖可见心包腔内中等量淡黄色清亮液体, 心外膜轻度水肿, 心肌切面呈灰红色鱼肉状, 心肌细胞可见变性坏死, 间质组织中有单核细胞、淋巴细胞和中性粒细胞浸润, 部分血管内皮脱落、内膜炎症反应和血栓^[5,7]。心肌损害一

[收稿日期] 2020-03-08

[修回日期] 2020-03-14

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81573440); 重庆市自然科学基金项目(cstc2018jcyjAX0504)

[作者简介] 谭明亮, 硕士, 助教, 研究方向为心血管病及其防治药物, E-mail 为 tanmingliang0523@hotmail.com。通信作者张海港, 博士, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管药物药理学、抗炎免疫药理学, E-mail 为 hg001zhang@163.com。

旦发生,则进一步造成缺血缺氧加重,导致心功能急剧恶化和预后不良,因此临床治疗需给予特别关注,采取综合性措施,减轻心肌损伤,防治心力衰竭,促进患者康复。

1 2019-nCoV 引起心肌损害的致病机制

目前 2019-nCoV 引起心肌损害的发病机制尚不明确,本文在病原学和流行病学研究基础上,综合其他冠状病毒的资料,分析其致病机制主要有以下几个方面。

1.1 直接损伤心肌细胞

由于病毒的侵入和复制,导致心脏细胞能量代谢紊乱,甚至心肌细胞膜损伤和炎症反应,引发心肌受损。在林野等^[8]关于 SARS 对心脏影响的临床初步分析中,通过对 32 例患者的肺部及心脏进行检查发现 SARS 病毒不仅侵犯肺脏,部分患者尤其是重症患者可能同时累及心肌。因此在此次疫情中,新型冠状病毒也可能同时攻击心肌细胞导致其受损。2019-nCoV 与 SARS-CoV 一样,可能通过棘突 S 蛋白与细胞膜上的血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme-2, ACE2) 结合进入细胞,因此可以将 ACE2 视为 SARS-CoV 和 2019-nCoV 的受体。ACE2 广泛存在心血管系统,尤其是长期服用 ACE 抑制剂的高血压和慢性心衰病人,体内 ACE2 代偿性增高,可能更有利于冠状病毒的进入。这也与临床观察发现的合并有心血管基础疾病的患者 2019-nCoV 病毒感染率、死亡率均显著升高的现象相吻合。

1.2 缺血缺氧

病毒感染诱发炎症反应,损伤肺泡上皮细胞和内皮细胞,导致肺部毛细血管通透性增高,渗出增加,引起肺泡和间质水肿,形成透明膜,影响氧分子弥散和换气效率^[9]。COVID-19 患者,尤其是重症者,血氧饱和度低,并存在心肌组织炎症浸润,导致心肌细胞缺氧、缺血,进而产生氧化应激,产生大量超氧阴离子($O_2^{\cdot -}$)、过氧化氢(H_2O_2)等活性氧(reactive oxygen species, ROS)成分,破坏细胞膜和细胞器结构,导致心肌受损。

1.3 免疫失衡

病毒感染激活免疫细胞,诱导其释放多种炎症免疫因子,例如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素 1 (interleukin 1, IL-1)、IL-6、趋化因子等,激发体内细胞因子风暴,攻击

心肌细胞造成心肌损害^[9-10]。文献^[10-11]观察到流感病毒感染患者心肌间隙中存在自然杀伤细胞和巨噬细胞浸润,能够溶解破坏心肌细胞。临床观察表明,COVID-19 患者体内多种炎症因子显著升高,Th1/Th2 细胞平衡失调促进疾病进展和心肌损伤^[11]。值得关注的是,这种心肌损害并不依赖于病毒血症,即使没有病毒入血,感染所致免疫失衡也会造成心肌的持续受损^[12]。

2 心肌损害的防护和治疗

目前针对 2019-nCoV 所致心肌损害的治疗尚无特异性方法,主要为支持和对症治疗,配合抗病毒治疗和心肌修复等,主要有以下几方面。

2.1 化学药物

2.1.1 吸氧和心血管活性药物 针对重症患者心肌受损、心输出量减少、血氧饱和度降低、心律失常、心力衰竭等情况,采用鼻导管或面罩吸氧,或机械通气措施改善缺氧状态,应用血管活性药物如儿茶酚胺(多巴胺、肾上腺素、去甲肾上腺素)、 β 受体拮抗剂、利尿药、抗心律失常药、心肌营养药物等改善症状。

2.1.2 抗氧化治疗 维生素 C 作为一种强抗氧化剂,具有抑制细胞膜脂质过氧化、减少自由基产生的作用。维生素 E 能有效清除自由基,发挥抗氧化损伤作用。冯仁倩^[13]报道维生素 C 除了具有增强琥珀酸-细胞色素 C 还原酶的活性从而清除自由基的作用外,还具有保护心肌细胞的微结构,避免细胞器损害和减轻心肌细胞钙超载现象。文献^[14]报道武汉大学彭志勇团队正在进行大剂量维生素 C (24 g/天)治疗新型冠状病毒肺炎的临床试验,并取得初步效果。NOX2 抑制剂罗布麻宁(apocynin)能显著抑制流感病毒诱导的细胞因子和活性氧的产生^[15],但其对病毒所致心肌损害的影响如何尚不明确。

2.1.3 磷酸肌酸 磷酸肌酸(creatine phosphate, CP)是人体自有的一种活性物质,可作为人体重要的能量供应源,主要分布于心肌及骨骼肌内,具有维持心肌细胞高能磷脂的水平和稳定磷脂膜的作用^[16-17]。在磷酸肌酸钠对病毒性心肌炎患儿心肌保护作用的观察中,通过对比患儿治疗前后的心肌损害相关指标(血清 cTnI、CK 及 CK-MB)表达,发现磷酸肌酸钠对病毒性心肌炎患儿心肌保护作用较好,具有较高的应用价值^[18]。目前,磷酸肌酸(2~4 g, bid)已经用于 COVID-19 的临床治疗,对于减轻

心肌损伤,改善心功能发挥了良好作用。

2.1.4 山莨菪碱 山莨菪碱(654-2)是从茄科类植物山莨菪中提取的一种生物碱,为一种抗 M 胆碱受体药,可抑制前列腺素(prostaglandin, PG)和白三烯(leukotriene, LT)的合成,减少 PGE₂、PGI₂、LTC₄ 释放,降低微血管通透性,被广泛用于改善微循环和抗休克治疗。此外,山莨菪碱还具有细胞保护作用,能减轻过氧化损伤发挥心肌保护作用。山莨菪碱(15 mg/500 mL)能显著提高患者 SOD 活性,减少多巴胺等血管活性药物用量,有效保护心肌功能^[19],用于感染性休克的治疗具有显著效果^[20]。山莨菪碱可通过多环节和多靶点治疗 SARS 相关呼吸系统病症,降低 SARS 病死率^[21]。基于 COVID-19 的病理特点和山莨菪碱的药理作用,多位学者建议在 COVID-19 患者的治疗中适时使用山莨菪碱^[22]。

2.2 中药及其有效成分

COVID-19 在中医中属于“疫”病范畴,乃“邪气”(风寒暑湿燥火)侵入人体所致。中医药在防治新型冠状病毒肺炎中具有独特优势,发挥了非常重要的作用。尤其是对于轻症患者,能显著提高患者的免疫力,促进机体恢复平衡,减轻患者的临床症状,缩短病程,提高临床治愈率^[23]。

2.2.1 中药复方 全国各地的中医专家根据辨证论治原则提出了多项治疗方案。国家卫生健康委发布的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》从第 3 版(2020 年 1 月 22 日)开始列入中医方案,至第 7 版(3 月 3 日)基本形成较为系统性的中医药防控方案^[7],有力地指导了临床一线的治疗。方案针对轻型区分寒湿郁肺证、湿热蕴肺证;针对普通型区分湿毒郁肺证、寒湿阻肺证;针对重型区分疫毒闭肺证、气营两燔证;针对危重型内闭外脱证;针对恢复期区分肺脾气虚证、气阴两虚证,分别推荐了不同的辨证论治配方方案,以及中成药或中药注射剂,如血必清注射液、参附注射液、生脉注射液、参麦注射液等。

2.2.2 单味中药及其有效成分

(1)丹参:丹参为唇形科植物丹参(*Salvia miltiorrhiza* Bge)的干燥根及根茎,具有祛瘀止痛、活血通经、清心除烦等功效。丹参含有多种有效成分,包括丹参酮、隐丹参酮、丹参素、丹酚酸 A、丹酚酸 B 等化合物。陈俞材等^[24]对丹参水提物对于心肌损害保护作用进行了探讨,丹参水提物中包含多种有效物质对心肌缺血性损害均有保护作用,特别是丹酚酸 A、丹酚酸 B 等。其具体的保护机制可能包括:

改善血管内皮损害,扩张动脉增加冠状动脉供血,清除自由基、改善缺血心肌能量代谢,抗血小板聚集等^[24-26]。多项研究发现丹参酮能有效抑制病毒增殖,并对 SARS-CoV 半胱氨酸蛋白酶具有特异性和选择性抑制作用^[27-28]。

(2)黄芪:黄芪具有补气生阳、利水消肿、益卫固表、托疮生肌等功效。黄芪可抑制磷脂酶 A₂,减少白细胞的积聚,维持血管内皮细胞的功能及完整性,减少微血管痉挛和通透性,达到保护心肌细胞的目的^[29]。大量研究表明,黄芪甲苷、黄芪多糖等可抑制包括流感病毒、乙肝病毒、艾滋病毒、柯萨奇病毒等多种病毒的增殖,减轻细胞损伤^[30-31]。黄芪甲苷 IV 能通过抑制凋亡相关因子(apoptosis associated factors, FAS)及其配体 FASL 信号通路,降低柯萨奇 B3 病毒感染所致血清肌酸激酶 MB 和乳酸脱氢酶升高,抑制 IFN- γ 、IL-6 在心肌细胞中表达,提高左心室收缩和舒张功能,改善心肌损伤和心肌纤维化^[32]。

2.3 生物制品

2.3.1 干细胞移植 干细胞具有多向分化潜能和免疫调节功能,可归巢到损伤部位,分泌多种生长因子和调控因子,从而促进损伤修复。目前已有许多有关干细胞,包括骨髓间充质干细胞、脐带间充质干细胞等多个临床试验项目正在进行之中^[33]。其中,上海大学等研究团队利用不表达 ACE2 的间充质干细胞移植,发现患者外周血淋巴细胞增多,促炎细胞因子分泌减少,抗炎细胞因子产生增加,免疫细胞失衡情况显著好转,肺功能、心功能和临床症状明显改善^[34]。初步试验结果表明,干细胞移植对于 COVID-19 患者,尤其是重症者,安全有效。其对 2019-nCoV 所致心肌损害的影响及相关机制尚待深入研究。

2.3.2 胎盘生长因子 胎盘生长因子(placental growth factor, PIGF)作为一种血管内皮生长因子,于 1991 年由 Maglione 等^[35]在人类胎盘中发现。PIGF 具有强大的促进血管生成和抗心肌细胞凋亡、促进心肌细胞再生等功能,其机制与刺激心肌成纤维细胞旁分泌释放胰岛素样生长激素 1,上调血管内皮生长因子及血管生成素 1 有关^[36]。鉴于 PIGF 的上述特征,对重症患者及早使用有望减轻心肌细胞损伤,改善心功能。

2.3.3 单抗药物 2019-nCoV 感染后,能迅速激活免疫细胞,产生 IL-6、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)形成炎症风暴,导致病情急转直下,出现多

脏器功能障碍,甚至死亡。针对性应用单抗药物有望阻断炎症风暴,缓解多脏器功能障碍^[37]。中国科技大学和中国科学院大学分别注册了应用 IL-6 抗体托珠单抗(trazumab)治疗 COVID-19 的临床试验,目前已有多家医院 272 例重症患者接受治疗。“托珠单抗+常规治疗”方案可使大多数患者体温迅速降至正常,呼吸功能和心脏功能均得到改善,阻滞病情向危重症的转化,有效降低了患者死亡率。此方案获得了科技部的推荐,现已列入卫生健康委诊疗指南中^[6,38-39]。其他抗体药物,例如 GM-CSF 单抗 otilimab、TNF- α 抗体阿达木单抗等均可一定程度阻断异常亢进的炎症免疫反应,具有临床应用的潜能,值得深入研究。

2.3.4 康复者恢复期血浆 康复者恢复期血浆在既往 SARS-CoV、埃博拉病毒和 H1N1 流感病毒感染救治中都表现不俗,能明显促进患者恢复,减少后遗症^[40]。COVID-19 患者康复期血浆含有高效价的 2019-nCoV 特异性抗体,可发挥中和病毒作用,其中的免疫球蛋白又能抑制重症病人的过度免疫反应。患者接受恢复期血浆治疗 12~24 h 后,主要炎症指标明显下降,淋巴细胞增多,血氧饱和度升高,CK 含量下降,包括心功能在内的多器官功能改善,临床体征和症状明显好转^[40-41]。由于恢复期血浆来源有限,因此主要用于重症和危重病人,能有效降低病死率。

3 总结与展望

随着中国对疫情准确、及时的防控,目前态势已得到初步缓解,而国外疫情还在快速上升期,抗击 COVID-19 的斗争仍处于紧要关头。心肌损害是重症病患多器官功能障碍的一部分,也是造成患者危重症转化和死亡的主要原因之一。深入研究 2019-nCoV 病毒感染所致心肌损害的病理生理机制,及早采取措施防止心功能损害至关重要。由于目前尚缺乏特异性药物,因此早期主要在于应用抗体药物和抗氧化药物预防炎症风暴发生,应用心肌营养药物保护心肌细胞,应用中药制剂扶正祛邪、纠正免疫失衡;后期主要应用心血管活性药物维持心功能,应用单抗药物和抗氧化损伤药物缓解失控性炎症反应。干细胞治疗对于心肌损伤的修复有望发挥独特作用。人类和病毒的战争也许刚刚开始,未来任重道远,病毒性心肌损伤及其防治药物的研究需要不懈的坚持和努力。生物制品靶点精准,特异性强,是未来的一个重点发展方向,同时应

该发挥中医药视角宏观、着重平衡的特点,发掘中国中药研究的优势,采用现代先进技术手段,深入剖析中药的药理作用及其机制,为人类针对 2019-nCoV 战斗的最终胜利贡献中国智慧。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [3] 付丽丽. 新冠病毒会攻击大脑中枢神经系统,专家提示切忌掉以轻心[OL]. 科技日报, 2020-03-05. http://www.stdaily.com/index/kejixinwen/2020-03/05/content_895074.shtml.
- [4] 熊娟, 江万里, 周倩, 等. 新型冠状病毒肺炎 89 例临床特征、治疗及预后分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2020.0103.
- [5] 王玥莹, 刘彤. 新型冠状病毒感染相关心脏损伤[J/OL]. 江苏大学学报(医学版), 2020, 30(2): 1-6.
- [6] 中华医学会超声医学分会超声心动图学组, 中华医学会心血管病学分会心血管病影像学组, 中国医药教育协会超声医学专业委员会. 新型冠状病毒肺炎(NCP)床旁超声心动图检查及远程超声检查实施方案(第1版)(2020-02-24)[OL]. [2020-03-07]. http://www.cma-cme.org.cn/yqzq_show.aspxid=1384.
- [7] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第7版)[OL]. 中国疾病预防控制中心(2020-03-05). [2020-03-06]. http://www.chinacdc.cn/jkzt/crb/zl/szkb_11803/jszl_11815/202003/t20200305_214142.html.
- [8] 林野, 潘世伟, 杨跃进, 等. SARS 对心脏影响的临床初步分析[J]. 天津医药, 2005, 33(10): 668-669.
- [9] 高钰琪. 基于新冠肺炎病理生理机制的治疗策略[J/OL]. 中国病理生理杂志, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/44.1187.R.20200302.1432.004.html>.
- [10] Short KR, Veeris R, Leijten LM, et al. Proinflammatory cytokine responses in extra-respiratory tissues during severe influenza[J]. J Infect Dis, 2017, 216(7): 829-833.
- [11] 胡秀枝, 李凤琳, 陈改花. 流感相关性心肌损害的研究进展[J]. 心电图杂志(电子版), 2016, 5(1): 27-28.
- [12] 关玉娟, 唐小平, 尹焱标, 等. 重症急性呼吸综合征患者心肌损害的初步研究[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(7): 13-15.
- [13] 冯仁倩. 维生素 C 对心肌保护作用的观察[J]. 临床医学, 1998, 18(1): 25-26.
- [14] 董颖钰. 武汉大学中南医院开展大剂量维生素 C 治疗

- 新冠肺炎临床试验[OL]. 健康时报网(2020-02-13). [2020-03-06]. http://www.jksb.com.cn/html/2020/jjxxgzbd_0213/159625.html.
- [15] Oostwoud LC, Gunasinghe P, Seow HJ, et al. Apocynin and ebselen reduce influenza A virus-induced lung inflammation in cigarette smoke-exposed mice[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 20983.
- [16] 彭勇. 磷酸肌酸辅治小儿病毒性心肌炎临床观察[J]. *儿科药杂志*, 2006, 12(1): 33-34.
- [17] 朱晓峰. 磷酸肌酸的药理作用与临床应用[J]. *中国医学创新*, 2009, 6(28): 168-169.
- [18] 黄钰. 磷酸肌酸钠对病毒性心肌炎患儿心肌保护作用的观察[J]. *中国医药指南*, 2020, 18(1): 81.
- [19] 唐燕华, 陈朋, 胡大仁, 等. 山茛菪碱心肌保护作用的临床研究[J]. *中国危重病急救医学*, 2001, 13(10): 604-606.
- [20] Zhang Z, Zhou J, Shang Y, et al. Effectiveness of anisodamine for the treatment of critically ill patients with septic shock (ACISIS study): study protocol for randomized controlled trial[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(17): 246.
- [21] 杨国栋. 山茛菪碱可改善和治疗 SARS 伴低氧血症[J]. *中国危重病急救医学*, 2003, 15(8): 452.
- [22] 梁海海, 杨宝峰. 新冠肺炎可行治疗策略: 克力芝+山茛菪碱+维生素 C 联合用药[OL]. 黑龙江省欧美同学会(2020-02-16). [2020-03-06]. <http://www.horsa.org/show.aspx?id=740>.
- [23] 夏文广, 安长青, 郑婵娟, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究[J/OL]. *中医杂志*, 2020, 61(5): 375-382.
- [24] 陈俞材, 方莲花, 杜冠华. 丹参水溶性化合物抗心肌缺血作用的研究进展[J]. *中国药理学通报*, 2015, 31(2): 162-165.
- [25] Pan C, Lou L, Huo Y, et al. Salvianolic acid B and tanshinone IIA attenuate myocardial ischemia injury in mice by NO production through multiple pathways[J]. *Ther Adv Cardiovasc Dis*, 2011, 5(2): 99-111.
- [26] 柴媛媛, 王芳, 李艳丽, 等. 两种丹酚酸的体外抗氧化活性比较研究[J]. *时珍国医国药*, 2012, 23(11): 2681-2683.
- [27] Yin ZK, Feng ZM, Jiang JS, et al. Two new tanshinone derivatives from the rhizomes of *Salvia miltiorrhiza* and their antiviral activities[J]. *J Asian Nat Prod Res*, 2020, 22(1): 24-29.
- [28] Park JY, Kim JH, Kim YM, et al. Tanshinones as selective and slow-binding inhibitors for SARS-CoV cysteine proteases[J]. *Bioorg Med Chem*, 2012, 20(19): 5928-5935.
- [29] 张霄, 李志英. 黄芪心肌保护作用及机制的研究进展[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(11): 1230-1233.
- [30] Liang Y, Zhang Q, Zhang L, et al. Astragalus membranaceus treatment protects Raw264.7 cells from influenza virus by regulating G1 phase and the TLR3-mediated signaling pathway[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2019, 2019: 2971604.
- [31] Wang Y, Chen Y, Du H, et al. Comparison of the anti-duck hepatitis A virus activities of phosphorylated and sulfated Astragalus polysaccharides[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2017, 242(3): 344-353.
- [32] Liu T, Yang F, Liu J, et al. Astragaloside IV reduces cardiomyocyte apoptosis in a murine model of coxsackievirus B3-induced viral myocarditis[J]. *Exp Anim*, 2019, 68(4): 549-558.
- [33] 于紫月. 多个攻关项目上马, 干细胞治疗新冠肺炎有何成效?[OL]. 科技日报(2020-03-03). [2020-03-04]. <https://baijiahao.baidu.com/sid=1660097429867169866&wfr=spider&for=pc>.
- [34] Leng ZK, Zhu RJ, Hou W, et al. Transplantation of ACE2-mesenchymal stem cells improves the outcome of patients with COVID-19 pneumonia[OL]. *China Xiv*(2020-02-28). [2020-03-06]. <http://chinaxiv.org/abs/202002.00080>.
- [35] Maglione D, Guerriero V, Viglietto G, et al. Isolation of a human placenta cDNA coding for a protein related to the vascular permeability factor[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88(20): 9267-9271.
- [36] Wu M, Claus P, Vanden Driessche N, et al. Placental growth factor 2-A potential therapeutic strategy for chronic myocardial ischemia[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 203: 534-542.
- [37] Shanmugaraj B, Siriwananant K, Wangkanont K, et al. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for coronavirus disease-19 (COVID-19)[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020. DOI: 10.12932/AP-200220-0773.
- [38] 王振雅. 托珠单抗写入新版诊疗方案, 或可阻断炎症风暴[OL]. 健康时报网(2020-03-05). [2020-03-05]. http://www.jksb.com.cn/html/2020/jjxxgzbd_0305/160197.html.
- [39] 许雯. 托珠单抗已用于 272 位新冠肺炎重症患者治疗[OL]. 新京报(2020-03-06). [2020-03-07]. <http://www.bjnews.com.cn/news/2020/03/06/699971.html>.
- [40] 冯粒, 曹昆. 新冠肺炎康复者血浆内抗体可以用于治疗?[OL]. 人民网(2020-02-15). [2020-03-05]. <http://scitech.people.com.cn/n1/2020/0215/c1007-31588266.html>.
- [41] Chen L, Xiong J, Bao L, et al. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9.

(此文编辑 朱雯霞)