

COVID-19 心脏损伤的机制及防治策略

曾倩, 赵思敏, 万恒全, 屈顺林, 姜志胜

(南华大学病理生理学教研室 心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室
湖南省动脉硬化性疾病国际联合实验室, 湖南省衡阳市 421001)

[关键词] 2019 新型冠状病毒; 心脏损伤; 氧化应激; 血管紧张素转换酶 2

[摘要] 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)以血管紧张素转换酶 2(ACE2)为受体侵入细胞引起机体感染,所引起的“细胞因子风暴”是 2019 冠状病毒病(COVID-19)爆发和死亡的重要原因。临床资料显示,2019-nCoV 除了累及呼吸系统外,还伴随着心脏损伤,如急性心肌损伤、心律失常和爆发性心肌炎等。文章主要阐述 2019-nCoV 对心脏损伤的主要表现和发病机制及其相关防治策略。

[中图分类号] R541.9

[文献标识码] A

Mechanism and prevention strategy on heart injury of COVID-19

ZENG Qian, ZHAO Simin, WAN Hengquan, QU Shunlin, JIANG Zhisheng

(Pathophysiology Department & Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & Hunan International Scientific and Technological Cooperation Base of Arteriosclerotic Disease, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] 2019 novel coronavirus; heart injury; oxidative stress; angiotensin converting enzyme 2

[ABSTRACT] 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) invades cells with angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) as a receptor to cause infection, and the result of “cytokine storm” is the significant reason inducing coronavirus disease 2019 (COVID-19)'s outbreak and death. Clinical data shows that 2019-nCoV is not only involved in the respiratory system, but also accompanied by heart injury, such as acute myocardial injury, arrhythmia and fulminant myocarditis. This review mainly describes the main manifestations, mechanism and prevention strategies of heart injury caused by 2019-nCoV.

2019 年 12 月下旬不明病毒性肺炎在中国武汉出现,随后,中国疾病预防控制中心在武汉市住院患者的支气管肺泡灌洗液中鉴定出这种新的 β 冠状病毒,最后被世界卫生组织(WHO)命名为 2019 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus,2019-nCoV),该病毒引起的疾病被 WHO 命名为 2019 冠状病毒病(coronavirus disease 2019,COVID-19)。截至 2020 年 3 月 20 日,已经导致全球 266 073 人确诊感染,11 184 人死亡。2019-nCoV 感染患者最常见的临床症状是发烧、乏力和干咳,其他不太典型的首发症状包括心悸、腹泻和头痛。2019-nCoV 除了导致肺

损伤还会导致其他器官功能损伤,Yang 等^[1]报道的 52 例危重症患者中,大多数患者伴有器官功能损害,其中急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS)35 例(67%),急性肾损伤 15 例(29%),心脏损伤 12 例(23%),肝功能障碍 15 例(29%),气胸 1 例(2%)。生化实验室检查发现,部分患者血清中肌酶、肌红蛋白(myoglobin,Mb)水平升高,重症患者的肌钙蛋白(troponin,Tn)水平显著升高,这些结果提示 2019-nCoV 对心脏有损害。此外,在尸检和穿刺组织病理学中发现心肌细胞可见变性和坏死。

[收稿日期] 2020-03-14

[修回日期] 2020-03-22

[基金项目] 国家自然科学基金(8167042481900424);湖南省卫生计生委项目(B2016087,B20180058,B20180874);湖南省自然科学基金项目(2018JJ2345,2019JJ40258,2019JJ50502 和 2015JJ2118)

[作者简介] 曾倩,硕士,研究方向为动脉粥样硬化的发病机制与防治,E-mail 为 2367899563@qq.com。通信作者屈顺林,博士,教授,硕士研究生导师,研究方向为心血管疾病的发病机制,E-mail 为 qushunlin78@126.com。通信作者姜志胜,博士,教授,博士研究生导师,从事动脉粥样硬化病因发病学以及心肌缺血损伤的细胞分子机制与防治研究,E-mail 为 zsjiang2005@163.com。

1 COVID-19 心脏损伤的临床表现

目前数据分析,2019-nCoV 对心血管系统影响主要包括病毒直接或经血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 感染心肌细胞引起心肌细胞损伤,以及伴随的发热、低氧、炎症及休克等因素对心血管系统的影响^[2-3]。在已公布的数据显示患者主诉症状构成中,前四位是发热、咳嗽、呼吸急促和胸闷胸痛,主要合并症有高血压、糖尿病、冠心病、脑梗死和慢性支气管炎等^[4]。

1.1 急性心脏损伤

既往就有文献报道中东呼吸综合征冠状病毒 (middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV) 引起急性心肌炎并导致心力衰竭 (heart failure, HF) 病例,2019-nCoV 具有类似的致病性^[5]。Huang 等^[6]发布的武汉最早确诊的 41 例 COVID-19 患者中有 5 例 (12%) 诊断为病毒相关的心脏损伤,主要表现为超敏肌钙蛋白水平上升 (>28 ng/L), 5 例中 4 例收入重症加强护理病房 (intensive care unit, ICU), 占到 ICU 患者总数的 31%。此外,ICU 患者的收缩压平均值为 145 mmHg,明显高于非 ICU 患者的收缩压平均值 (122 mmHg)。国家卫健委公布的 17 例死亡病例中,有 2 例患者没有心血管基础疾病,但在疾病进展过程中出现了明显的心脏损伤,1 例表现为心肌酶谱持续异常和心电图 ST 段改变,1 例表现为突发心率进行性下降,闻不到心音。另有报道 2% 的患者住院期间发生胸痛症状^[7],在国家卫健委公布死亡病例中也发现没有心血管基础疾病的患者在疾病进展过程中出现了明显的心脏损伤,最后导致死亡。可见患者在感染 2019-nCoV 的同时,由于全身炎症反应与免疫系统的紊乱,心血管系统症状和疾病的发生率明显提高。

1.2 心血管系统慢性损害

2019-nCoV 对心血管系统的慢性损害,目前仍未见报道,但以往对严重急性呼吸系统综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV) 感染患者的随访中发现其血清中磷脂酰肌醇 (phosphatidyl inositol, PI)、溶血磷脂酰肌醇 (lysophosphatidyl inositol, LPI)、游离脂肪酸和溶血磷脂酰胆碱的水平明显升高。磷脂作为生物体内脂质的重要组成部分,是构成细胞膜的主要成分,在能量代谢和信号传导中发挥重要作用,其代谢紊乱可引发糖尿病、动脉粥样硬化、冠心病以及代谢性疾病^[8-10]。恢复期 SARS-CoV 感染患者中上调最显著

的是 LPI 和 PI,可能与早期激素治疗有关^[11]。一项对 SARS-CoV 感染患者 10 年后的随访调查中发现,有 68% 的患者在康复过程中发生高脂血症,44% 的患者患心血管疾病,60% 的患者存在糖代谢紊乱,容易发生炎症反应及代谢紊乱等方面疾病^[12]。与对照组相比,SARS-CoV 感染患者血清中 PI 明显升高且与低密度脂蛋白水平呈正相关。提示 SARS-CoV 感染或感染后的康复过程中 PI 重新合成能力增强。作为与 SARS-CoV 结构类似的 2019-nCoV,它是否可以导致心血管系统的慢性损害值得关注,应及时跟踪康复出院的 COVID-19 患者的预后。

1.3 基础心血管疾病合并 2019-nCoV 感染导致损伤加重

《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案 (试行第七版)》(以下简称“第七版”)中指出,患有基础疾病的老年人更加容易感染 2019-nCoV,特别是高血压、冠心病、糖尿病的患者,且一旦感染容易发展为重症。因此合并心血管基础疾病的患者在 COVID-19 死亡患者中占到较大比例。从深圳最早报道的家庭聚集案例来看,60 岁以上的患者会出现更多全身症状,肺炎症状也更重^[13]。因此,2019-nCoV 感染合并心血管基础疾病会加重原有肺炎的病情使得重症肺炎的发生率增高。在国家卫健委公布的 17 例死亡病例中,有 6 例 (35%) 患者有高血压病史,3 例 (17%) 患者有冠状动脉支架术后病史。可见,提高对合并心血管基础疾病患者的关注十分重要。钟南山团队抽样调查全国 30 个省市 1 099 例 COVID-19 患者,其中 14.9% 合并高血压,而且高血压患者更容易进展为重症病例,复合终点事件发生率高;2.5% 患者合并冠心病,这些患者也更容易进展为重症病例,复合终点事件风险显著增加^[14]。心血管基础疾病可能会加速肺炎病情的发展,合并脑血管疾病的 COVID-19 患者应当列为高危患者,这些患者的临床预后可能比普通患者更严重。

2 COVID-19 心脏损伤的可能机制

2.1 细胞因子风暴

“细胞因子风暴”一词最早是在 1993 年由 Ferrara 等^[15]描述移植物抗宿主病 (graft versus-host disease, GVHD) 时提出。2003 年,“细胞因子风暴”被证明与流感有关,随后又被证明与各种病毒、细菌或真菌感染有关,由这些感染引起的并发症或死亡通常与促炎细胞因子的过度激活有关,这也被称

为“细胞因子风暴”,其本质是过度炎症反应^[16-17]。细胞因子是一组由细胞分泌的小蛋白(<40 kDa),是调节细胞功能的重要信号分子,通过自分泌、旁分泌和内分泌信号转导机制发挥作用,在免疫反应、炎症、脓毒症以及心脏病中发挥重要作用^[18]。可分为白细胞介素(interleukin, IL)、趋化因子、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)和生长因子几大类,其作用与其促炎或抗炎有关。目前认为 COVID-19 发生的组织器官损伤与“细胞因子风暴”引起的过度炎症有关。多项研究报道 COVID-19 患者血清中的促炎细胞因子如 IL-1 β 、IFN- γ 、干扰素诱导蛋白 10(interferon induced protein 10, IP-10)和巨噬细胞趋化蛋白 2(monocyte chemotactic protein 2, MCP-2)增加,其诱发了全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),同时 ICU 患者血浆细胞因子如粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factors, GCSF)、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemotactic protein 1, MCP-1)、巨噬细胞炎症蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α)、IP-10 和 TNF- α 水平均高于非 ICU 患者,这表明“细胞因子风暴”与疾病的严重程度相关^[6-7]。TNF- α 主要由巨噬细胞产生,是心脏普遍存在的一种细胞信号蛋白。研究证明 TNF- α 、IL-1 和 IL-6 参与了缺血性心脏病、心肌梗死、HF 和心肌病等多种炎症性心脏病的发生与发展。心脏中 TNF- α 过表达诱导的持续炎症反应会导致蛋白酶体功能障碍和泛素化蛋白的积累,同时还会破坏基质金属蛋白酶和内源性抑制物之间的平衡,进而导致心功能障碍,另外细胞因子的炎症对心脏功能作用主要由核因子 κ B(nuclear factor kappa-B, NF- κ B)介导^[19-21]。在全球首例 COVID-19 死亡患者病理解剖中发现心肌间质中有少量单个核细胞炎症浸润,但没有其他心肌实质损伤,表明心肌细胞中存在炎症反应,同时提示病毒感染不会直接损害心脏,这可能与疾病进程及病理解剖例数较少有关,迫切需要更多的研究来解释 2019-nCoV 参与心脏损伤的发病机制^[22]。同时当“细胞因子风暴”发生后,也会激活免疫系统产生抗炎细胞因子来调节这一平衡,在 2019-nCoV 感染患者中抗炎细胞因子如 IL-4 和 IL-10 表达升高,但促炎和抗炎系统仍严重失衡,导致炎症过度激活,导致细胞和器官损伤^[6]。

2.2 氧化应激

正常情况下,体内活性氧(reactive oxygen species, ROS)的产生与清除保持氧化-抗氧化的平

衡,在调节信号通路转导、细胞的增殖与凋亡等过程中发挥着重要的作用。当氧化-抗氧化的平衡被炎性细胞因子、环境毒素等因素打破时,机体会产生氧化应激反应,导致细胞中线粒体呼吸链受损,脂质、糖类、蛋白质、DNA 等大分子物质发生空间结构的变性、断裂,造成细胞的氧化损伤,从而促进心脏疾病的病理过程。COVID-19 极易发展成 ARDS 和呼吸衰竭,由于肺功能损伤会造成机体缺氧,进而导致心肌损害和供血不足。同时 COVID-19 危重症患者发生严重的低氧血症所致的缺氧会加重心肌损伤,损伤心脏功能^[23]。另外一些细胞因子和氧化应激引起的炎症事件会加速心肌损伤。比如用 TNF- α 处理心肌细胞显示 ROS 显著增加,细胞活力下降,肌酸激酶(creatine kinase, CK)增加,加重心脏损伤。

2.3 ACE2

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)在维持血压以及体液稳态方面发挥重要作用^[24]。当 RAS 被激活时,ACE 将无活性的血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I)直接或间接的转化成血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II),Ang II 是强血管收缩剂,主要通过血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin II type 1 receptor, AT1R)发挥作用,还可以通过与血管紧张素 II 2 型受体(angiotensin II type 2 receptor, AT2R)结合发挥血管舒张作用,AT1R 在心血管广泛表达,而 AT2R 表达水平非常低^[25]。ACE2 是 ACE 的同源酶,能够促进 Ang II 转化为 Ang(1-7),从而抵消 ACE 活性。MAS 是一种致癌基因,其所编码的 Mas 蛋白质是一种 G 蛋白偶联受体,能够与 Ang(1-7)特异性结合,研究证明 ACE2 主要通过 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴抑制 Ang II 诱导的心肌肥厚、心脏纤维化和心功能障碍^[26-28]。目前研究发现 2019-nCoV 与 SARS-CoV 一样作用于 ACE2,通过受体介导的内吞作用进入细胞,当 SARS-CoV 蛋白与 ACE2 结合,会下调其表达,导致血液中 Ang II 水平升高,增加心脏损伤^[29-31]。Liu 等^[32]报道了 1 例入院前未患慢性心脏疾病的 COVID-19 患者在发病 5 天后出现暴发性心肌炎,与心脏功能相关的生化指标 CK-Mb、心肌肌钙蛋白 I、肌酸激酶同工酶明显升高,超声心动图结果显示左心室射血分数低至 32%,左室内径为 61 mm,Ang II 水平明显高于健康人,这提示 2019-nCoV 可能通过下调 ACE2 加重心脏损伤,从而促进多功能器官衰竭。研究证明血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibition, ACEI)和

AT1R拮抗剂(angiotensin II type 1 receptor blocker, ARB)能够提高血浆 Ang(1-7)水平,减少 Ang II 的有害作用,从而增强心脏保护作用,提示 ACEI 和

AT1R 可成为 COVID-19 患者心血管损害的潜在治疗靶点。见图 1。

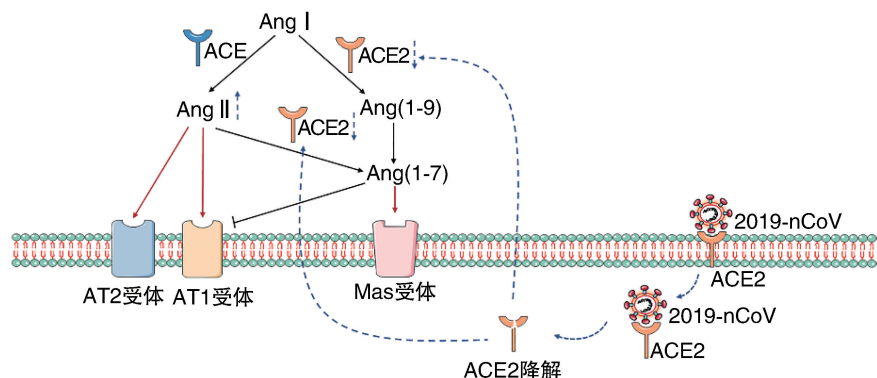


图 1. 2019-nCoV 作用于 ACE2 引起心肌损伤的机制

Figure 1. The mechanism of myocardial injury caused by 2019-nCoV affecting ACE2

3 COVID-19 心脏损伤的防治策略

COVID-19 合并心血管疾病若合并症病情较轻,应针对 2019-nCoV 感染进行积极治疗,控制以肺炎为主的病情进展;如若患者合并较严重的心血管疾病,则应积极控制和治疗并发症。根据“第七版”COVID-19 循环支持原则为:在充分液体复苏的基础上,改善微循环,合理使用血管活性药物,密切监测患者心率、血压等各项指标的变化。必要时可进行血流动力学监测,在救治过程中注意液体平衡策略,避免过量和不足。要强化 COVID-19 可能引起心肌损伤的认知与警惕,加强心肌损伤方面的检测。心肌损伤常以气短、呼吸困难等为首表现,但可能被肺部感染的症状所掩盖。

3.1 COVID-19 合并急性心肌梗死

急性 ST 段抬高型心肌梗死 (acute ST segment elevation myocardial infarction, STEMI) 发病急、死亡率高、最佳救治窗口期短、容易合并呼吸系统感染和衰竭,需要积极的治疗。2019-nCoV 感染合并 STEMI 患者,应就地收入隔离病房,无溶栓禁忌症患者,优先选择溶栓治疗;有溶栓禁忌症患者,可在风险评估后在符合感控隔离要求的手术室行经皮冠状动脉介入治疗^[33]。

3.2 COVID-19 合并心肌炎

目前有关 COVID-19 患者心肌损伤病因分析的报道较少,此类患者 Tn 等心肌损伤生化标志物异常是否与心肌炎有关还不明确。因此,应增加动态心电图监测或常规心电图检查次数以及心肌酶和

炎症因子的监测。对于怀疑心肌炎患者,可早期应用足够剂量的类固醇药物和静脉注射免疫球蛋白进行免疫调节,同时进行抗病毒治疗,并且应用机械呼吸器和循环支持系统进行主动机械寿命支持治疗^[34-35]。

3.3 COVID-19 与心力衰竭

COVID-19 患者通过病毒直接或间接感染心肌以及炎症风暴等可能会导致 HF。在 HF 早期阶段,应按照“第七版”对肺炎进行积极治疗,同时评估患者体征,选择最优策略,可使用利尿剂、血管扩张剂等治疗。应密切监测患者尿量,以便于及时调整利尿剂剂量,并定期复查血钾水平和肾功能^[36]。在治疗疾病的同时还应注意药物之间相互作用、不良反应和禁忌症等问题。合理的防治策略和行之有效的治疗方法,对于心血管损害的防治均可发挥作用,有助于降低 COVID-19 疫情下的心血管病患率和死亡率。

[参考文献]

- [1] 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. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [2] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63 (3): 457-460.
- [3] 张梅, 李闯. 新型冠状病毒肺炎与心血管疾病 [J]. 武警医学, 2020, 31 (2): 93-96.
- [4] Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and public health responses to

- the coronavirus disease 2019 outbreak in China[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): E575.
- [5] 高昕. 人冠状病毒 N 蛋白之间的抗原性关系及健康人群抗体血清流行率调查研究[D]. 北京: 北京协和医学院, 2014.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] Krauss RM. Phospholipid transfer protein and atherosclerosis: genetic studies take aim at a moving target[J]. *Circulation*, 2010, 122(5): 452-454.
- [9] Attia N, Domingo N, Lorec A-M, et al. Reverse modulation of the HDL anionic peptide factor and phospholipid transfer protein activity in coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus[J]. *Clin Biochem*, 2009, 42(9): 845-851.
- [10] Han X, Abendschein DR, Kelley JG, et al. Diabetes-induced changes in specific lipid molecular species in rat myocardium[J]. *Biochem J*, 2000, 352 Pt 1(Pt 1): 79-89.
- [11] Wu Q, Zhou L, Sun X, et al. Altered Lipid Metabolism in Recovered SARS Patients Twelve Years after Infection[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9110.
- [12] 李莉. 对严重急性呼吸综合征患者十年后随访的肺功能和代谢组学研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2019.
- [13] Chan JF, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 514-523.
- [14] 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.
- [15] Ferrara JL, Abhyankar S, Gilliland DG. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1[J]. *Transplant Proc*, 1993, 25(1 Pt 2): 1216-1217.
- [16] Yokota S. Influenza-associated encephalopathy-pathophysiology and disease mechanisms [J]. *Nihon Rinsho*, 2003, 61(11): 1953-1958.
- [17] Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, et al. Into the eye of the cytokine storm[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76(1): 16-32.
- [18] Bartekova M, Radosinska J, Jelemensky M, et al. Role of cytokines and inflammation in heart function during health and disease[J]. *Heart Fail Rev*, 2018, 23(5): 733-758.
- [19] Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2001, 38(2): 307-314.
- [20] Abdullah M, Berthiaume JM, Willis MS. Tumor necrosis factor receptor-associated factor 6 as a nuclear factor kappa B-modulating therapeutic target in cardiovascular diseases: at the heart of it all [J]. *Transl Res*, 2018, 195: 48-61.
- [21] Hartupce J, Szalai GD, Wang W, et al. Impaired protein quality control during left ventricular remodeling in mice with cardiac restricted overexpression of tumor necrosis factor [J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(12): e004252.
- [22] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [23] 周灵, 刘辉国. 新型冠状病毒肺炎患者的早期识别和病情评估[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43: E003.
- [24] Navar LG. Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function [J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2014, 23(1): 38-45.
- [25] de Gasparo M, Catt KJ, Inagami T, et al. International union of pharmacology. XXIII. The angiotensin II receptors[J]. *Pharmacol Rev*, 2000, 52(3): 415-472.
- [26] Oudit GY, Kassiri Z, Patel MP, et al. Angiotensin II-mediated oxidative stress and inflammation mediate the age-dependent cardiomyopathy in ACE2 null mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2007, 75(1): 29-39.
- [27] Santos RAS, Sampaio WO, Alzamora AC, et al. The ACE2/angiotensin-(1-7)/MAS axis of the renin-angiotensin system: focus on angiotensin-(1-7) [J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(1): 505-553.
- [28] Santos RAS, Simoes Silva AC, Maric C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(14): 8258-8263.
- [29] Ge XY, Li JL, Yang XL, et al. Isolation and characterization of a bat SARS-like coronavirus that uses the ACE2 receptor [J]. *Nature*, 2013, 503(7477): 535-538.
- [30] Li W, Moore MJ, Vasilieva N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus [J]. *Nature*, 2003, 426(6965): 450-454.
- [31] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020. DOI:10.1038/s41586-020-2012-7.
- [32] Liu Y, 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.
- [33] Tam CF, Cheung KS, Lam S, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on ST-segment-elevation myocardial infarction care in Hongkong, China [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2020. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.120.006631.
- [34] Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis [J]. *Herz*, 2020. DOI: 10.1007/s00059-020-04909-z.
- [35] Wang D, Li S, Jiang J, et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis [J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(2): 187-202.
- [36] 胡荣, 吴学思. 新型冠状病毒疫情下的心力衰竭管理 [J]. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(2): 117-119.
- (此文编辑 许雪梅)