

新型冠状病毒与血管紧张素转换酶 2 对心血管系统的影响

刘 旸¹, 钟巧青², 钱招昕¹

(中南大学湘雅医院 1. 急诊科, 2. 心血管内科, 湖南省长沙市 410008)

[关键词] 新型冠状病毒; 血管紧张素转换酶 2; 心血管系统

[摘要] 自 2019 年 12 月起, 爆发由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染的新型冠状病毒肺炎(COVID-19), 疫情迅速蔓延至全球。COVID-19 以呼吸系统症状为主, 但部分病例出现心血管系统损害。合并心血管系统基础疾病患者, 会导致死亡率增加。SARS-CoV-2 属于冠状病毒科 β 冠状病毒属, SARS-CoV-2 与严重急性呼吸综合征冠状病毒具有 79.5% 的同源性, 通过受体血管紧张素转换酶 2(ACE2) 入侵人体细胞。而表达 ACE2 的 II 型肺上皮细胞是 SARS-CoV-2 感染的主要靶细胞。因此, 了解 SARS-CoV-2 所致心血管系统损害及相关的机制, 对 SARS-CoV-2 疫苗和药物的研制及降低病死率具有重要的意义。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

Effects of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 and angiotensin converting enzyme 2 on cardiovascular system

LIU Yang¹, ZHONG Qiaoqing², QIAN Zhaoxin¹

(1. Emergency Department, 2. Department of Cardiology, Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410008, China)

[KEY WORDS] severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; angiotensin converting enzyme 2; cardiovascular system

[ABSTRACT] Since December 2019, corona virus disease 2019 (COVID-19) infected by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) break out, and the outbreak has spread rapidly all over the world. In addition to respiratory symptoms, COVID-19 has damage to the cardiovascular system in some cases. And the patients with underlying cardiovascular diseases lead to increased mortality. SARS-CoV-2 belongs to the family of coronaviridae, subfamily coronavirinae, β -coronavirus. The sequence identity between SARS-CoV-2 and SARS coronavirus (SARS-CoV) has 79.5% homology, and SARS-CoV-2 uses the same cell entry receptor, receptor angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), as SARS-CoV. The type II alveolar cells expressing ACE2 are the main target cells for SARS-CoV-2. Therefore, it is of great significance to understand the cardiovascular system damage caused by SARS-CoV-2 and its related mechanism for the development of SARS-CoV-2 vaccine and drug and the reduction of mortality.

2003 年以前, 冠状病毒还被认为是普通病毒, 只造成人的普通感冒或轻度呼吸道感染^[1-2], 自从 2003 年严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 爆发以来, 大量与 SARS 相关的冠状病毒被发现在自然宿主蝙蝠中^[3-6]。既往研究表明某些蝙蝠族群的 SARS 相关病毒有可能感染人类^[7]。此次在全球引起新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 流行的新型冠状病毒正式名称为严重急性呼吸综合征冠状病

毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。疫情从 2019 年 12 月起至 2020 年 4 月 25 日, 已造成全球 273 万余人感染及 19 万余人死亡。与 SARS 冠状病毒 (SARS coronavirus, SARS-CoV) 相比, SARS-CoV-2 更加快速的人传人, 使得世界卫生组织 (WHO) 将此次疫情爆发列为国际关注公共卫生突发事件 (public health emergency of international concern, PHEIC)。虽然华南海鲜市场是 SARS-CoV-2 的引爆点, 但近来通过遗传学分析方法

[收稿日期] 2020-04-02

[修回日期] 2020-04-25

[作者简介] 刘旸, 硕士, 住院医师, 研究方向为心力衰竭, E-mail 为 1501328073@qq.com。通信作者钱招昕, 博士, 副主任医师, 研究方向为心力衰竭, E-mail 为 274858499@qq.com。

发现华南海鲜市场的新型冠状病毒应该是从其他地方输入的,且与 SARS-CoV、中东呼吸综合征冠状病毒(middle east respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)相比,SARS-CoV-2 的变异度比较低,在传播过程中只产生了突变,没有发生重组的现象^[8]。通过全基因组测序,发现 SARS-CoV-2 有 79.5% 的序列与 SARS-CoV 相同,SARS-CoV-2 在全基因组水平上与蝙蝠冠状病毒(RaTG13)93.1% 相同^[7]。SARS-CoV-2 通过与 SARS-CoV 相同的受体血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 侵入人体细胞,引发疾病^[9]。临床研究表明 COVID-19 患者除了呼吸系统症状,还会出现心血管系统损害,并且合并心血管疾病的 COVID-19 患者有更高的重症率及死亡率,可能与心血管系统高表达 ACE2 有关。目前针对 COVID-19 患者尚无确切有效的针对性治疗,研究 SARS-CoV-2 与 ACE2 结合机制及致病机理,对疫苗和药物的研制具有重要意义。

1 SARS-CoV-2 与 ACE2

冠状病毒为单股正链 RNA 病毒,属于冠状病毒科、正冠状病毒亚科的冠状病毒属。外膜有蘑菇状刺突蛋白(spike protein),使病毒形如王冠状。冠状病毒分为 α 、 β 、 γ 和 δ 四个属,目前已知感染人的冠状病毒包括 7 种,即 α 属的普通冠状病毒 HCoV-229E 和 HCoV-NL63, β 属的普通冠状病毒 HCoV-OC43 和 CoV-HKU1, MERS-CoV, SARS-CoV, 以及此次导致 COVID-19 的 SARS-CoV-2^[10]。

SARS-CoV-2 呈球形或椭圆形,直径 140 ~ 160 nm,包含 1 个约 30 kb 的单股正链 RNA 基因组,病毒包括 4 种不同的蛋白:膜蛋白(M)、包膜蛋白(E)、刺突蛋白(S)和核衣壳蛋白(N)。M 蛋白与 N 蛋白结合,参与病毒组装和出芽;E 蛋白参与病毒的形态发生、释放和发病机制^[11]。同源三聚体 S 蛋白识别细胞受体,从而允许病毒进入目标细胞。S 蛋白在 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 之间的序列一致性是 76%,5 个关键氨基酸中有 4 个发生变化,但仍保持核心结构^[12]。SARS-CoV-2 中 S 蛋白的 S1 亚基受体结合域(receptor-binding domain, RBD) 经历铰链类似构象移动暴露关键结合位点,结合到宿主细胞的 ACE2 受体上,引发三聚体不稳定性的发生,进而造成 S1 亚基脱落,S2 亚基形成高度稳定的融合后结构^[9]。此移动特点与 SARS-CoV 以及 MERS-CoV 均非常相似,但 SARS-CoV-2 的 S 蛋白能够更

轻易与宿主受体 ACE2 结合,具有更强的亲和力;这与 SARS-CoV-2 具有更强的传染力相符合。

近来研究表明约 0.64% 的人类肺细胞表达 ACE2,表达 ACE2 的 II 型肺上皮细胞(type II alveolar cells, AT2) 占表达 ACE2 的肺细胞的 83%,在表达 ACE2 的 AT2 中,涉及病毒复制、装配和调节生命周期的基因高表达,代表 SARS-CoV-2 能利用 AT2 帮助自身的繁殖和传播^[13]。男性表达 ACE2 的细胞占比高于女性,亚裔高于其他人种,这种差异无法解释目前 COVID-19 全球发病率的情况,但证实了 ACE2 表达本身并不完全决定 COVID-19 的病程,机体免疫应答、病毒载量、可能的不明受体或蛋白酶机制可能共同影响疾病的进展和预后^[14]。随着病例增多,部分患者出现心脏、肾脏等多器官的损害,这可能与肺、心、肾、膀胱、回肠、食管等器官高表达 ACE2 有关^[15]。

2 心血管系统与 ACE2

ACE2 是一种整合膜蛋白,是 2000 年从淋巴瘤 cDNA 库中发现的人类 ACE 的同源物,相对分子量约 120 000 Da,其基因在人类定位于 X 染色体的 xp22 上^[16]。ACE2 可降解血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I) 生成九肽 Ang1-9,降解 Ang II 生成七肽 Ang1-7,具有舒张血管、抗炎、抗纤维化、抗细胞增殖等作用^[17-19]。ACE2 最初被认为只在心脏、肾脏和睾丸中表达,后面发现在肺、食管、膀胱、回肠也广泛表达^[15]。Ang1-7 通过 DII4/TLR-4/NF- κ B 通路减轻巨噬细胞的炎症反应,抑制异丙肾上腺素诱导的 H9c2 心肌细胞凋亡。

肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS) 在多种心血管疾病的发生、发展中具有重要作用。血管紧张素原作为起始底物,被肾素裂解成 Ang I, Ang I 被 ACE 裂解成 Ang II, Ang II 作用于 Ang II 受体 1(angiotensin II receptor-1, AT1R),导致心血管疾病进展。Ang I 被 ACE2 裂解成 Ang1-9, Ang1-9 作用于 AT2R。Ang II 被 ACE2 裂解成 Ang1-7, Ang1-7 作用于 Mas 受体(MasR)。ACE2/Ang1-9/AT2R 轴和 ACE2/Ang1-7/MasR 轴均能抵消 ACE/Ang II/AT1R 轴的作用,这三者互为平衡,互相制约。降低 ACE2 会使 RAS 的平衡转移到 ACE/Ang II/AT1R 轴,导致血管收缩、细胞增殖、一氧化氮产量减少、心肌纤维化等,促进高血压、冠心病等心血管疾病进展。反之,增加 ACE2 将平衡转移到 ACE2/Ang1-9/AT2R 轴和 ACE2/Ang1-7/MasR

轴,起到心血管系统保护作用^[17,20-22]。

3 SARS-CoV-2 与心脏损害

3.1 SARS-CoV-2 与心脏损害

在武汉早期确诊的 41 名 COVID-19 患者中就有 12% (5/41) 出现病毒相关的心肌损伤,主要表现为超敏肌钙蛋白 I (hypersensitive troponin I, hs-cTnI) 升高 ($>28 \mu\text{g/L}$)^[23],且在 5 例合并心肌损伤的患者中有 4 例收入 ICU;提示重症患者更有可能心肌损伤。Wang 等^[24] 报告了武汉大学中南医院从 2020 年 1 月 1 日至 1 月 28 日的 138 例 COVID-19 患者,并随访到 2020 年 2 月 3 日,其中有 36 例重症患者收住 ICU,有心律失常并发症的 16 例(重症患者中占 44.4%)患者的心肌损伤标记物显著高于非 ICU 患者(中位数:CK-MB:18 U/L 比 14 U/L, $P < 0.001$;hs-cTnI:11.0 $\mu\text{g/L}$ 比 5.1 $\mu\text{g/L}$, $P = 0.004$),提示重症患者多合并急性心肌损伤。Chen 等^[25] 对 2020 年 1 月 1 日至 2020 年 1 月 20 日期间的 99 名 COVID-19 患者的分析中,也发现在疾病的进程中多数患者出现心肌损伤的证据,15 例(15%)患者肌红蛋白(myoglobin, MYO)增高,13 例(13%)患者肌酸激酶(creatine kinase, CK)升高,75 例(76%)患者乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高,其中 1 例心肌酶谱异常(CK 6 280 U/L, LDH 20 740 U/L),且后期有 1 例重症患者死于脓毒症、心力衰竭、心脏骤停。国家卫生健康委员会发布的第六版诊疗方案也指出部分患者可出现 LDH 增高,部分危重者可见肌钙蛋白增高。在重症或危重症患者中,SARS-CoV-2 有可能造成心肌损伤。

SARS-CoV-2 导致心肌损伤可能与心肌细胞高表达 ACE2 有关,SARS-CoV-2 通过 ACE2 进入并感染细胞,导致心肌细胞直接损伤、缺氧诱导损伤、微血管损伤、内皮细胞脱落、细胞因子/炎症介导损伤。微血管及内皮损伤的同时,局部炎症和促凝因子产生,从而导致血栓形成,类似于流感后心肌梗死的增加^[26]。也有可能 SARS-CoV-2 与 ACE2 的结合导致 ACE2 耗竭,ACE2/Ang1-9/AT2R 轴和 ACE2/Ang1-7/MasR 轴受到抑制,RAS 激活造成心肌损伤^[27-28]。另外重症患者免疫系统被过度激活或者失去控制,就会产生极端的免疫反应,释放大细胞因子,造成细胞因子风暴,反过来攻击宿主,也可能是重症患者心肌损伤的机制^[29]。另一方面 COVID-19 导致的呼吸功能障碍及低氧血症,也能引

起心肌细胞损伤,而疾病过程中凝血参数异常,也增加了血栓形成的可能,导致心肌缺血性事件风险的增高^[26]。COVID-19 能否造成慢性心血管系统损害暂无临床资料,值得重视并进一步研究。

3.2 心血管疾病合并 SARS-CoV-2 感染

Huang 等^[23] 报道的早期 41 例患者中,有 6 例(15%)合并高血压,6 例(15%)合并心血管疾病。Wang 等^[24] 在对 138 例患者进行回顾性分析中发现,102 例非重症患者与 36 例重症患者相比,中位年龄分别是 51 岁和 66 岁,102 例非重症患者中合并高血压 22 例(21.6%)、心血管疾病 11 例(10.8%),36 例重症患者中合并高血压 21 例(58.3%)、心脏疾病 9 例(25%),截止 2020 年 2 月 3 日,有 6 例死亡^[24]。临床研究证明有基础疾病的老年人人更加容易被 SARS-CoV-2 感染,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。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。SARS-CoV-2 感染合并心血管基础疾病会加重原有病情,使得重症患者的发生率增高。

伦敦 1 项研究回顾了 2009 年 H1N1 流感大流行期间因急性心肌梗死入院的 70 例患者及 64 例对照者,结果发现,1 个月内 13 例患者(9.7%)罹患流感样疾病,31% 的患者呼吸道感染发生在心肌梗死事件前 8 ~ 14 天^[30]。对于合并急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)的患者,SARS-CoV-2 感染成为加重诱因,病情更容易恶化,导致死亡。在急性感染期,ACS 由于心肌缺血或者坏死,心脏储备功能较差,一旦合并重症肺炎,耐受性更低,更易发生心功能衰竭,加大治疗难度^[31]。

3.3 抗病毒药物与心脏损害

COVID-19 的治疗过程中会使用一些抗病毒药物。《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》推荐 COVID-19 患者使用抗艾滋病病毒药物洛匹那韦/利托那韦,这 2 种药物为蛋白酶抑制剂,有可能造成心房颤动、心肌梗死等不良反应^[32]。干扰素对心脏也有一定的毒性,可导致心脏传导系统出现障碍。近来抗疟疾药磷酸氯喹被推荐使用,但是氯喹具有心脏毒性,能引起窦房结的抑制,导致心律失常、休克,严重时可发生阿-斯综合征而导致死亡^[33]。因此,在 COVID-19 治疗的抗病毒治疗过程中,需要密切监测心电图、心功能、心肌损伤,观察药物对患者的心脏毒性。对合并心血管疾病的患者,更应密切观察,权衡利弊,慎重使用。

4 抗病毒药物与 ACE2

SARS-CoV 的 S 蛋白与 ACE2 结合并进行膜融合,使 S 蛋白成为疫苗及抗病毒药物开发的理想靶点,既往减毒活疫苗、灭活疫苗、DNA 疫苗和病毒载体疫苗已成功实验,抵抗动物 SARS-CoV^[34-35]。类似的方法也可用于开发 SARS-CoV-2 的疫苗和药物。但这样耗时巨大,且对现在的疫情帮助不大。因此可以尝试将抗 SARS-CoV 的药物用于抗 SARS-CoV-2。研究表明,磷酸氯喹能够抑制 SARS-CoV 诱导的 Vero E6 细胞系中的病毒复制,这是通过减少 Vero E6 细胞表面 ACE2 受体的末端糖基化、干扰 SARS-CoV 与 ACE2 受体结合来发挥作用。中国科学院武汉病毒研究所与军事医学科学院毒物药物研究所的联合研究结果表明,在细胞水平上,氯喹能够有效抑制 SARS-CoV-2 感染^[36-37]。此外,Tian 等^[38]发现 SARS-CoV 的特异性人单克隆抗体 CR3022 可以与 SARS-CoV-2 RBD 强结合,但是 CR3022 不能与 ACE2 的 SARS-CoV-2 RBD 完全重叠,所以 CR3022 只能作为候选治疗方法,与其他中和抗体一起用于预防和治疗 COVID-19。但是 SARS-CoV 最有效的抗体(如 m396、CR3014)不能与 SARS-CoV-2 的 S 蛋白结合,这意味着与 ACE2 结合的 2 种病毒的 RBD 不同。另外也可以把增强免疫力的药物与 SARS-CoV-2 RBD 结合作为疫苗,以触发人体产生针对 SARS-CoV-2 RBD 的中和抗体来中和病毒。

当 SARS-CoV-2 与 ACE2 的结合导致 ACE2 耗竭时,RAS 激活。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor,ACEI)及血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blockade,ARB)是临床常用的 RAS 抑制剂,这很有可能成为降低 COVID-19 患者机体损害的有效方式。但目前仍无临床资料证明其疗效,ACEI 及 ARB 类药物的应用目前还存在争议,需要进一步研究。

5 展望

我国将 COVID-19 纳入乙类法定传染病,其防控按照甲类传染病进行,多个省份启动突发公共卫生事件一级响应,这有助于迅速有效防控疫情。目前研究证实 SARS-CoV-2 通过宿主 ACE2 受体感染人体细胞引起 COVID-19,同时部分病人特别是重症患者产生了心脏损伤,且有心血管基础病史的患者预后较差。但具体机制尚不清楚。对于 COVID-19

抗病毒药物的研究也可从 SARS-CoV-2 感染机制着手,现已有进展,并在进行临床试验,可能对研发针对该病毒的药物和长期防控疫情起到重要作用。

[参考文献]

- [1] Drosten C, Gunther S, Preiser W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2003, 348(20): 1967-1976.
- [2] Zaki AM, van Boheemen S, Bestebroer TM, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(19): 1814-1820.
- [3] Li W, Shi Z, Yu M, et al. Bats are natural reservoirs of SARS-like coronaviruses[J]. *Science*, 2005, 310(5748): 676-679.
- [4] Hu B, Zeng LP, Yang XL, et al. Discovery of a rich gene pool of bat SARS-related coronaviruses provides new insights into the origin of SARS coronavirus [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(11): e1006698.
- [5] 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.
- [6] Yang L, Wu Z, Ren X, et al. Novel SARS-like betacoronaviruses in bats, China, 2011 [J]. *Emerg Infect Dis*, 2013, 19(6): 989-991.
- [7] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-273.
- [8] Yu W, Tang G, Zhang L, et al. Decoding the evolution and transmissions of the novel pneumonia coronavirus (SARS-CoV-2) using whole genomic data[J/OL]. *ChinaXiv*, [2020-02-21]. <http://www.chinaxiv.org/abs/202002.00033>.
- [9] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, 367(6483): 1260-1263.
- [10] Tian HY. 2019-nCoV: new challenges from coronavirus [J]. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2020, 54(3): 233-236.
- [11] Salata C, Calistri A, Parolin C, et al. Coronaviruses: a paradigm of new emerging zoonotic diseases [J]. *Pathog Dis*, 2019, 77(9). DOI: 10.1093/femspd/ftaa006.
- [12] Morse JS, Lalonde T, Xu S, et al. Learning from the past: Possible urgent prevention and treatment options for severe acute respiratory infections caused by 2019-nCoV [J]. *Chembiochem*, 2020, 21(5): 730-738.
- [13] Zhao Y, Zhao Z, Wang Y, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [J/OL]. *BioRxiv*, [2020-01-26]. <https://doi.org/10.1101/2020.01.26.919985>.
- [14] Yan T, Xiao R, Lin G. Angiotensin-converting enzyme 2

- in severe acute respiratory syndrome coronavirus and SARS-CoV-2: A double-edged sword? [J]. *FASEB J*, 2020. DOI: 10.1096/fj.202000782.
- [15] Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection[J]. *Front Med*, 2020. DOI: 10.1007/s11684-020-0754-0.
- [16] Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9 [J]. *Circ Res*, 2000, 87(5): E1-E9.
- [17] Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade[J]. *Int J Hypertens*, 2012, 2012: 307315.
- [18] 蔡少艾, 赵甘剑, 黄尹, 等. 血管紧张素(1-7)抑制异丙肾上腺素诱导的H9c2心肌细胞凋亡[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2018, 26(5): 438-444.
- [19] 陈伟燕, 谢富华, 温艺超, 等. 血管紧张素(1-7)通过DII4/TLR-4/NF- κ B通路减轻巨噬细胞的炎症反应[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(3): 193-200.
- [20] Burchill LJ, Velkoska E, Dean RG, et al. Combination renin-angiotensin system blockade and angiotensin-converting enzyme 2 in experimental myocardial infarction: implications for future therapeutic directions[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 123(11): 649-658.
- [21] Huentelman MJ, Grobe JL, Vazquez J, et al. Protection from angiotensin II-induced cardiac hypertrophy and fibrosis by systemic lentiviral delivery of ACE2 in rats [J]. *Exp Physiol*, 2005, 90(5): 783-790.
- [22] Ortiz-Perez JT, Riera M, Bosch X, et al. Role of circulating angiotensin converting enzyme 2 in left ventricular remodeling following myocardial infarction: a prospective controlled study[J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61695.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Zhu H, Rhee JW, Cheng P, et al. Cardiovascular complications in patients with COVID-19: Consequences of viral toxicities and host immune response [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(5): 32.
- [27] Zou Z, Yan Y, Shu Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from lethal avian influenza A H5N1 infections[J]. *Nat Commun*, 2014, 5: 3594.
- [28] Imai Y, Kuba K, Rao S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure[J]. *Nature*, 2005, 436(7047): 112-116.
- [29] Sun ML, Yang JM, Sun YP, et al. Inhibitors of RAS might be a good choice for the therapy of COVID-19 pneumonia[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2020, 43(3): 219-222.
- [30] Warren-Gash C, Geretti AM, Hamilton G, et al. Influenza-like illness in acute myocardial infarction patients during the winter wave of the influenza A H1N1 pandemic in London: a case-control study[J]. *BMJ Open*, 2013, 3(5): e002604.
- [31] Mauriello A, Sangiorgi G, Fratoni S, et al. Diffuse and active inflammation occurs in both vulnerable and stable plaques of the entire coronary tree: a histopathologic study of patients dying of acute myocardial infarction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2005, 45(10): 1585-1593.
- [32] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)[J/OL]. 医政医管局, [2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [33] 广东省科技厅及广东省卫生健康委磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎多中心协作组. 磷酸氯喹治疗新型冠状病毒肺炎的专家共识[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(3): 185-188.
- [34] Taylor DR. Obstacles and advances in SARS vaccine development[J]. *Vaccine*, 2006, 24(7): 863-871.
- [35] Jiang S, He Y, Liu S. SARS vaccine development[J]. *Emerg Infect Dis*, 2005, 11(7): 1016-1020.
- [36] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread[J]. *Virology*, 2005, 2: 69.
- [37] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro[J]. *Cell Res*, 2020, 30(3): 269-271.
- [38] Tian X, Li C, Huang A, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 382-385.

(此文编辑 曾学清)