



(OSID码)

• COVID-19 专栏 •



专家简介 程功, 博士, 主任医师, 硕士研究生导师, 国家冠心病介入培训基地导师, 陕西省人民医院心血管内二科一病区副主任, 陕西医促会胸痛专业委员会主任委员, 中国心脏联盟心血管疾病预防与康复学会陕西联盟副主任委员, 中国医药教育协会心血管科研共享工程学术副主席, 中国心脏联盟心血管疾病预防与康复学会常务委员, 国际血管联盟中国分部心血管疾病预防专业委员会委员, 陕西医促会常务理事, 中国老年学和老年医学学会-健康医疗数据分会常务委员, 中国老年学会心血管分会青年委员, 中国医促会胸痛分会青年委员, 陕西省医学会心血管病学分会委员, 陕西省血管联盟常委, 陕西省保健协会心血管专业委员会常委, 陕西省保健协会周围血管专业委员会常委, 西安市医疗事故鉴定专家库成员。《实用心脑血管病杂志》编委。擅长冠心病、高血压、心肌病、风湿性心脏病、心力衰竭及各种心律失常等疾病的诊断及治疗。常年从事心脏介入治疗, 擅长冠状动脉造影术、冠状动脉内支架植入术、心脏起搏(单腔、双腔、三腔)植入术、心脏除颤器植入术、心脏电生理检查及射频消融术、主动脉内支架植入术、腔静脉滤器植入术、心包疾病介入治疗等。主持参与国家自然科学基金、中国医师协会、省重大科研项目、省自然科学基金、省社发及市级科研项目 12 项, 在国际国内期刊发表论文 50 余篇, SCI 收录 9 篇, 主编专著 1 部。

新型冠状病毒肺炎患者心脏损伤机制及表现研究进展

贾硕¹, 程功²

【摘要】 心脏损伤是新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的重要并发症, 但 COVID-19 对心脏的影响机制尚不完全明确。本文主要回顾了自 COVID-19 暴发以来严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)对心脏影响的相关文献, 介绍了 COVID-19 对心脏影响的可能机制, 并阐述了包括心律失常、急性心肌炎、心肌梗死、心力衰竭在内的 COVID-19 引起的心脏损伤表现, 以为今后的临床诊疗提供参考。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 心脏损伤; 心脏表现; 综述

【中图分类号】 R 563.19 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.001

贾硕, 程功. 新型冠状病毒肺炎患者心脏损伤机制及表现研究进展[J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28(8): 1-5. [www.syxnf.net]

JIA S, CHENG G. Research progress on the mechanism and manifestation of cardiac injury in COVID-19 patients [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28(8): 1-5.

Research Progress on the Mechanism and Manifestation of Cardiac Injury in COVID-19 Patients JIA Shuo¹, CHENG Gong²

1. Xi'an Medical College, Xi'an 710068, China

2. Department of Cardiology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China

Corresponding author: CHENG Gong, E-mail: xianchenggong@163.com

【Abstract】 Heart injury is an important complication of COVID-19, but the mechanism of COVID-19 on heart is not completely clear. This paper mainly reviewed the literature on the effects of SARS-CoV-2 on the heart since the outbreak of COVID-19, introduced the possible mechanism of the effects of COVID-19 on the heart, and expounded the manifestations of cardiac injury caused by COVID-19, including arrhythmia, acute myocarditis, myocardial infarction and heart failure, so as to provide reference for clinical diagnosis and treatment in the future.

【Key words】 COVID-19; SARS-CoV-2; Cardiac damage; Cardiac manifestation; Review

由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)引起的新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)

现已成为世界流行性疾病。SARS-CoV-2 是一种正链 RNA 病毒, 是已被临床证实的感染人类的第 7 种冠状病毒。据美国约翰斯·霍普金斯大学实时统计, 截至 2020-06-02, 全球 COVID-19 累计确诊病例超 630 万例, 累计死亡病例超 37 万例^[1]。

1. 710068 陕西省西安市, 西安医学院

2. 710068 陕西省西安市, 陕西省人民医院心血管内二科

通信作者: 程功, E-mail: xianchenggong@163.com

心脏损伤是 COVID-19 继发性损伤的主要表现,其可能会使 COVID-19 患者死亡风险增加 3~5 倍^[2]。武汉的一项研究显示,416 例 COVID-19 住院患者中有 82 例并发心肌损伤,在排除年龄及其他合并症影响后,该患者病死率仍然较高^[3]。一项荟萃分析结果表明,COVID-19 病情越严重,则患者急性心脏损伤发生风险越高,而该并发症与患者病死率密切相关^[4]。COVID-19 常见心脏并发症包括心律失常(包括心房颤动、室性心动过速和心室颤动)、急性心肌炎、心肌梗死和心力衰竭。研究表明,与肌钙蛋白 I(TnI)或肌钙蛋白 T(TnT)水平正常的 COVID-19 患者相比,出现心脏并发症者的年龄较大,其高血压、冠心病、心力衰竭和糖尿病发病率较高^[5]。本文就 COVID-19 对心脏损伤的作用机制及表现进行综述。

1 SARS-CoV-2 及 COVID-19 命名

冠状病毒是冠状病毒科家族的一部分,其命名来自于该病毒在电子显微镜下的冠状外观,其外观是由装饰病毒的表面糖蛋白引起的。冠状病毒科包括冠状病毒亚科和 Leto 亚科。冠状病毒亚科包括 α 冠状病毒属、 β 冠状病毒属、 γ 冠状病毒属和 δ 冠状病毒属,其中 α 冠状病毒属和 β 冠状病毒属通常仅感染哺乳动物,而 γ 冠状病毒属和 δ 冠状病毒属通常感染禽类,有时也感染哺乳动物。目前已知的 Leto 亚科是一种可感染小雨蛙的病毒,如姬蛙甲型勒托病毒 1 型(MLeV)。冠状病毒是人类常见的病原体,两种 α 冠状病毒(229E、NL63)和两种 β 冠状病毒(OC43、HKU1)感染可导致人类发生上呼吸道感染,而对人类更具致病性的冠状病毒是严重急性呼吸综合征冠状病毒 1(SARS-CoV-1)、中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)及目前流行的 SARS-CoV-2,均属于 β 冠状病毒属。2020-02-11,国际病毒分类学委员会的冠状病毒科研究小组(CSG)正式将新型冠状病毒命名为 SARS-CoV-2,世界卫生组织(WHO)也正式将由 SARS-CoV-2 引发的肺炎正式命名为 COVID-19^[6]。

2 COVID-19 影响心脏的可能机制

2.1 血管紧张素转换酶 2(ACE2)功能丧失

周细胞是一种血管周围壁细胞。与位于冠状动脉或小动脉的平滑肌细胞不同,周细胞分布于毛细血管内皮细胞及部分小静脉,可能在心肌微循环中具有重要作用。人类心脏单细胞图谱显示,周细胞是 SARS-CoV-2 在人类心脏中潜在的靶向宿主细胞,而心脏中的周细胞又可表达 ACE2,可见心脏对 SARS-CoV-2 具有本身的易感性^[7]。

SARS-CoV-2 基因组与 MERS-CoV 基因组的同源性高达 75%~80%,二者使用相同的 ACE2 受体,但相较于 MERS-CoV, SARS-CoV-2 与人 ACE2 受体更具亲和力^[8],这可能是 SARS-CoV-2 致病性较 MERS-CoV 更强的原因,细胞表面 ACE2 受体耗尽也是 COVID-19 的重要病理结果。ACE2 及其受体可能在 COVID-19 合并心血管疾病(CVD)患者中具有重要意义,一方面,ACE2 可对抗高血压、心肌纤维化、心肌肥大、心律不齐、动脉粥样硬化及水钠潴留^[9];另外,ACE2 受体是 SARS-CoV-2 感染的“大门”,随着 SARS-CoV-2 病毒颗粒的内吞,导致了 ACE2 介导的心血管保护作用丧失。GHEBLAWI 等^[8]研究发现,ACE2/血管紧张素 1-7(Ang1-7)

驱动的通路激活可使血管紧张素 II(Ang II)水平升高,进而导致心肌纤维化、心肌肥厚、活性氧(ROS)含量增加、血管收缩和肠道菌群失调;同时,肾素-血管紧张素系统(RAS)过度激活可引起去整合素-金属蛋白酶 17(ADAM17)介导的 ACE2 蛋白水解和胞外结构域脱落,进而导致心力衰竭、心房颤动、冠状动脉疾病发生。

2.2 细胞因子风暴

细胞因子风暴综合征是一种严重威胁人类生命的疾病,主要临床症状包括全身性炎症、高铁血红蛋白血症、血流动力学不稳定和多器官功能衰竭^[10]。细胞因子风暴综合征的特点是免疫反应失控,涉及淋巴细胞和巨噬细胞的持续激活和增殖。一项针对心脏损伤与病死率关系的研究表明,心脏损伤患者炎症反应标志物如 C 反应蛋白、降钙素原和白细胞计数明显升高^[3]。SARS-CoV-2 感染呼吸道尤其是 2 型肺细胞,可表现为全身炎症和免疫细胞过度激活、T 辅助分子 1 和 T 辅助分子 2 反应不平衡,从而导致“细胞因子风暴”^[11],进而导致白介素(IL)-6、IL-7、IL-22 和干扰素诱导蛋白 10(CXCL10)等细胞因子水平升高。随后,活化的 T 细胞和巨噬细胞可能渗入感染的心肌,导致急性心肌炎和严重心脏损伤^[12]。

2.3 内皮细胞感染与内皮炎

COVID-19 可导致心内膜炎,进而造成 COVID-19 患者心脏微循环功能受损。一项针对 COVID-19 患者的病理结果表明,内皮细胞内存在病毒成分和炎性细胞的积聚^[13]。因此,无论通过直接感染心脏内皮细胞还是免疫介导均可能导致与细胞凋亡相关的心脏内皮功能障碍。

2.4 低氧血症

严重 COVID-19 可导致肺透明膜形成,引起肺通气和换气功能障碍,从而导致低氧血症,而心肌细胞对缺氧较敏感。低氧导致外周血管收缩,同时增加了心脏前后负荷,改变了心室复极,并增加了左心室心内膜钙离子通道表达,导致细胞凋亡在内的一系列细胞损伤^[14]。同时,低氧状态还可刺激机体产生过多的氧自由基,使内皮生长因子增加,并能诱导炎症反应,如炎性细胞浸润和细胞因子释放等,导致血管内皮功能障碍和心肌缺血,也可进一步发展心肌梗死^[15]。

2.5 应激反应

COVID-19 患者均存在一定程度的焦虑,尤其是重症患者,焦虑、恐惧情绪及应激反应较明显。应激途径是由焦虑和睡眠剥夺/分裂所致,在应激状态下,下丘脑-垂体-肾上腺皮质轴(HPA)及交感神经系统的神经元激活,进而刺激机体产生并释放大量的儿茶酚胺^[16],通过直接心脏毒性和间接微循环障碍而损伤心肌,而这些精神情绪的应激反应又会进一步损伤人体免疫功能,加重心肺损伤。

2.6 药物心脏毒性

2.6.1 氯喹和羟氯喹

氯喹和羟氯喹被广泛用于 COVID-19 患者的抗病毒治疗。最新发表于《柳叶刀》的一项 9 600 多例 COVID-19 住院患者治疗结果的研究发现,氯喹和羟氯喹治疗 COVID-19 患者无效,反而会增加患者室性心律失常和院内死亡风险^[17],分析原因为:氯喹和羟氯喹可积聚在溶酶体中,直接抑制磷脂酶活性,诱导胞质包涵体的形成,增加溶酶体 pH 值,并导致蛋白质失活。氯喹和羟氯喹主要心脏毒副作用是引起心肌传导障碍,还可抑制窦房结功能,降低心率,导致心动过缓,严重时可引发阿-斯综合征甚至死亡;其他非

特异性心脏事件包括心肌肥厚、心力衰竭、瓣膜功能障碍等。但值得注意的是,停药后部分患者心脏功能能够恢复正常^[18]。

2.6.2 阿奇霉素 阿奇霉素被认为可与氯喹、羟氯喹联合治疗 COVID-19^[19]。阿奇霉素是一种半合成的大环内酯类抗生素,也是美国最常见的处方抗生素,其治疗革兰阳性菌、革兰阴性菌及非典型病原菌感染有效。既往研究表明,阿奇霉素无心脏毒性作用,但可能导致 QT 间期延长、室性心动过速及增加心房颤动和心脏骤停风险^[20]。

3 COVID-19 患者心脏损伤表现

3.1 心律失常 心动过速是 COVID-19 患者最常见的心律失常类型,因低血流灌注、发热、缺氧、焦虑等多种原因导致,但通常具有自限性^[21]。另外,COVID-19 可引发低氧血症,进而诱发心房颤动,可持续到肺部病灶改善前。此外,全身炎症反应会使心房颤动的抗凝治疗变复杂^[22]。

3.2 急性心肌炎 与其他冠状病毒一样,SARS-CoV-2 可诱导机体释放多种细胞因子和趋化因子,不仅可导致血管炎和斑块不稳定,还会导致心肌炎^[23]。在 CVD 患者中,COVID-19 相关心肌损伤可能以急性心肌炎的形式表现出来^[24]。心肌炎会导致局灶性或整体性心肌炎症、坏死,最终导致心室功能障碍^[25]。

首次对 1 例 COVID-19 死亡患者的尸检样本进行病理学检查显示,患者心肌间质中有单核细胞炎性浸润,但并未对心脏组织造成实质性损伤^[26],表明 COVID-19 可能引起心肌炎。一项分析危重症 COVID-19 患者心肌损伤临床特点的研究发现,患者心肌肌钙蛋白 I (cTnI)、肌酸激酶 (CK)、 α 羟丁酸脱氢酶 (α -HBDH) 和乳酸脱氢酶 (LDH) 均有不同程度升高^[27]。儿童 COVID-19 也存在心肌损伤^[28]。《儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识 (第二版)》^[29]指出,心肌酶、LDH 水平进行性升高提示 COVID-19 患儿病情加重或恶化,部分患儿可见肌钙蛋白水平升高。INCIARDI 等^[30]报道了 1 例 53 岁的意大利女性 COVID-19 患者发生急性心肌炎,但患者无呼吸道体征及感染症状,实验室检查指标及心脏磁共振成像检查均提示严重左心室功能障碍和急性心肌炎。可见 COVID-19 无症状患者也可能发生心脏损伤。

3.3 心肌梗死 心脏血管壁中的周细胞在 SARS-CoV-2 感染期间发生局部微血管炎症^[7],引起严重微血管功能障碍,导致非梗阻性冠状动脉心肌梗死,这就解释了近期关于 COVID-19 患者发生心肌梗死的临床报道^[31]。此外,细胞因子风暴可促进内皮功能障碍^[32]。研究表明,SARS-CoV-2 可能通过全身炎症反应、细胞因子风暴及免疫细胞极化向更不稳定表型发生特定变化,从而导致心肌损伤、内皮功能障碍、微血管功能障碍、斑块不稳定和心肌梗死^[5]。首次 COVID-19 相关的心肌受累的报告是武汉对 41 例 COVID-19 确诊患者的研究,其中 5 例 (12%) 高敏肌钙蛋白 I > 28 ng/L,且 7%~17% 的轻症 COVID-19 患者和 22%~31% 的重症 COVID-19 患者可能会出现肌钙蛋白水平升高^[11]。意大利一项针对 28 例因急性 ST 段抬高型心肌梗死 (STEMI) 行急诊冠状动脉造影术的 COVID-19 患者研究表明,STEMI 可能是 COVID-19 的首发症状,同时也指出 1 型心肌梗死可通过

冠状动脉造影术识别罪犯血管,而约 40% 的合并 STEMI 的 COVID-19 患者考虑为 2 型心肌梗死或心肌炎所致,这种情况下不应完全采用溶栓治疗,因为此类患者尚无需再灌注治疗^[33]。

3.4 心力衰竭 呼吸困难、乏力是心力衰竭尤其是重症 COVID-19 患者的常见症状^[11]。研究表明,23% 的 COVID-19 患者在首次发病时出现急性心力衰竭^[34],而并发心力衰竭可能会增加患者死亡风险^[35]。在心力衰竭患者中,约 50% 无已知的高血压病史或 CVD 病史,因此目前尚不清楚心力衰竭是由新发的心肌病所致,还是由于未诊断出的心力衰竭进一步恶化所致^[36]。值得注意的是,在合并急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和急性肺损伤的 COVID-19 患者中,右心衰竭也可能发生^[37]。通过分析检索的 COVID-19 心脏并发症的 13 篇^[3, 11, 21, 27, 34-35, 38-44]文献结果表明,合并 CVD 的 COVID-19 患者心脏受累发生率更高,院内病死率也较高,详见表 1。

表 1 COVID-19 对心脏影响的不同研究对比
Table 1 Comparison of different studies of impact on the heart in COVID-19

作者	例数	入组时间	合并 CVD [n (%)]	心脏表现	院内病死 [n (%)]
SHI 等 ^[3]	416	2020-01-20 至 2020-02-10	17 (4.1)	ST 段压低 3 例 (0.7%)、 急性心肌梗死 10 例 (2.4%)	57 (13.7)
HUANG 等 ^[11]	41	2019-12-16 至 2020-01-02	6 (14.6)	急性心肌梗死 5 例 (12.2%)	6 (14.6)
WANG 等 ^[21]	138	2020-01-01 至 2020-01-28	20 (14.5)	急性心肌梗死 9 例 (6.5%)、 心律失常 61 例 (44.2%)	6 (4.3)
ZHOU 等 ^[27]	34	2020-02-03 至 2020-02-05	-	急性心肌梗死 9 例 (26.4%)	-
ZHOU 等 ^[34]	191	2019-12-29 至 2020-01-31	15 (7.8)	心力衰竭 44 例 (23.0%)、 心动过速 2 例 (1.0%)	54 (28.3)
CHEN 等 ^[35]	274	2020-01-13 至 2020-02-12	54 (19.7)	急性心肌梗死 72 例 (26.3%)、 心力衰竭 41 例 (15.0%)	113 (41.2)
YANG 等 ^[38]	52	2019-12-01 至 2020-01-26	5 (9.6)	急性心肌梗死 12 例 (23.1%)	32 (61.5)
GUO 等 ^[39]	187	2020-01-23 至 2020-02-23	66 (35.3)	室上性心动过速、 心室颤动 11 例 (5.9%)	43 (22.9)
RUAN 等 ^[40]	150	-	19 (12.6)	心力衰竭 5 例 (3.3%)	68 (45.3)
HU ^[41]	323	2020-01-08 至 2020-03-20	41 (12.7)	急性心肌梗死 68 例 (21.1%)	35 (10.8)
WAN 等 ^[42]	135	2020-01-23 至 2020-02-08	7 (5.2)	急性心肌梗死 10 例 (7.4%)	4 (2.9)
贺行巍等 ^[43]	54	2020-02-03 至 2020-02-24	8 (14.8)	急性心肌梗死 24 例 (44.4%)、 心力衰竭 26 例 (48.1%)	26 (48.1)
彭昱东等 ^[44]	112	2020-01-20 至 2020-02-15	62 (55.3)	急性心肌梗死 3 例 (2.7%)、 心力衰竭 2 例 (1.8%)	17 (15.2)

注: CVD= 心血管疾病; - 为无相关数据

4 小结与展望

COVID-19 患者心脏损伤的主要症状包括胸痛、心悸、气促和乏力,与单纯 COVID-19 呼吸道表现相似。已有研究表明,SARS-CoV-2 可引起心脏免疫激活和心功能障碍,导致靶组织纤维化和微血管病变,从而对心血管系统造成慢性损伤^[45]。因此,建议最初有心脏损伤的 COVID-19 患者每 1~3 个月随访 1 次,并详细记录患者病史及体格检查结果,通过 12 导联心电图和多普勒超声心动图评估心脏情况。期待今后更多的研究从机制、治疗等各方面进行更深入的探索,为 COVID-19 患者治疗提供参考。

作者贡献: 贾硕进行资料/文献的收集整理, 撰写论文; 程功进行审校, 并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

文献检索策略:

计算机检索 PubMed、The Cochrane Library 及中国期刊全文数据库、万方数据知识服务平台有关新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 患者心脏损伤机制及其表现的相关文献, 检索时间均为建库起至 2020 年 5 月。中文数据库以“新型冠状病毒”“新冠肺炎”“心血管”“心肌”等为主题词, 英文数据库以“coronavirus”“SARS-CoV-2”“COVID-19”“cardiovascular”“cardiac”为主题词, 主题词和自由词相结合的方式检索。

参考文献

- [1] COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [EB/OL]. Johns Hopkins University & Medicine. [2020-06-23]. <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>.
- [2] WANG T B, DU Z, ZHU F X, et al. Comorbidities and multi-organ injuries in the treatment of COVID-19 [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10228): e52. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30558-4.
- [3] YANG B, HUANG H. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China [J]. *JAMA Cardiol*, 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- [4] LI J W, HAN T W, WOODWARD M, et al. The impact of 2019 novel coronavirus on heart injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020. DOI: 10.1016/j.pcad.2020.04.008.
- [5] GUZIK T J, MOHIDDIN S A, DIMARCO A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options [J]. *Cardiovasc Res*, 2020. DOI: 10.1093/cvr/cvaa106.
- [6] GORBALENYA A E, BAKER S, BARIC R, et al. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5 (4): 536-544. DOI: 10.1038/s41564-020-0695-z.
- [7] CHEN L, LI X J, CHEN M Q, 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. DOI: 10.1093/cvr/cvaa078.
- [8] GHEBLAWI M, WANG K M, VIVEIROS A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system [J]. *Circ Res*, 2020, 126 (10): 1456-1474. DOI: 10.1161/circresaha.120.317015.
- [9] PATEL V B, ZHONG J C, GRANT M B, et al. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure [J]. *Circ Res*, 2016, 118 (8): 1313-1326. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
- [10] SELLERS S A, HAGAN R S, HAYDEN F G, et al. The hidden burden of influenza: a review of the Extra-pulmonary complications of influenza infection [J]. *Influenza Other Respir Viruses*, 2017, 11 (5): 372-393. DOI: 10.1111/irv.12470.
- [11] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [12] ZUO H J, LI R, MA F, et al. Temporal echocardiography findings in patients with fulminant myocarditis: beyond ejection fraction decline [J]. *Front Med*, 2020, 14 (3): 284-292. DOI: 10.1007/s11684-019-0713-9.
- [13] VARGA Z, FLAMMER A J, STEIGER P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10234): 1417-1418. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5.
- [14] MORAND J, ARNAUD C, PEPIN J L, et al. Chronic intermittent hypoxia promotes myocardial ischemia-related ventricular arrhythmias and sudden cardiac death [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 2997. DOI: 10.1038/s41598-018-21064-y.
- [15] COSTANZO M R, KHAYAT R, PONIKOWSKI P, et al. Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65 (1): 72-84. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.025.
- [16] DAIBER A, KRÖLLER-SCHÖN S, OELZE M, et al. Oxidative stress and inflammation contribute to traffic noise-induced vascular and cerebral dysfunction via uncoupling of nitric oxide synthases [J]. *Redox Biol*, 2020, 34: 101506. DOI: 10.1016/j.redox.2020.101506.
- [17] MEHRA M R, DESAI S S, RUSCHITZKA F, et al. Hydroxychloroquine or chloroquine with or without a macrolide for treatment of COVID-19: a multinational registry analysis [J]. *Lancet*, 2020. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31180-6.
- [18] 刘剑锋, 张帆, 马守原, 等. 氯喹和羟氯喹在新型冠状病毒肺炎治疗中的临床研究进展及其心脏毒副作用 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (3): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.03.001.
- [19] LIU J F, ZHANG F, MA S Y, et al. Clinical research progress of chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 and their cardiotoxicity [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneu and Vascular Disease*, 2020, 28 (3): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.03.001.
- [19] GAUTRET P, LAGIER J C, PAROLA P, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial [J]. *Int J Antimicrob Agents actions*, 2020. DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105949.
- [20] AGGARWAL G, HENRY B M, AGGARWAL S, et al. Cardiovascular safety of potential drugs for the treatment of coronavirus disease 2019 [J]. *Am J Cardiol*, 2020, 128: 147-150. DOI: 10.1016/j.amjcard.2020.04.054.
- [21] WANG D W, 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. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.

- [22] YANG C Z, JIN Z N. An acute respiratory infection runs into the most common noncommunicable epidemic—COVID-19 and cardiovascular diseases [J]. *JAMA Cardiol*, 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0934.
- [23] BONOW R O, FONAROW G C, O' GARA P T, et al. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality [J]. *JAMA Cardiol*, 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
- [24] ZHENG Y Y, MA Y T, ZHANG J Y, et al. COVID-19 and the cardiovascular system [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17 (5): 259–260. DOI: 10.1038/s41569-020-0360-5.
- [25] ESFANDIAREI M, MCMANUS B M. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis [J]. *Annu Rev Pathol Mech Dis*, 2008, 3 (1): 127–155. DOI: 10.1146/annurev.pathmechdis.3.121806.151534.
- [26] XU Z, SHI L, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8 (4): 420–422. DOI: 10.1016/s2213-2600 (20) 30076-x.
- [27] ZHOU B, SHE J Q, WANG Y D, et al. The clinical characteristics of myocardial injury in severe and very severe patients with 2019 novel coronavirus disease [J]. *J Infect*, 2020, 81 (1): 147–178. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.03.021.
- [28] 肖海辉, 王欣, 许毅, 等. SARS-CoV-2 对儿童心血管系统损害的研究进展 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2020, 22 (4): 299–304. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003086.
- XIAO H H, WANG X, XU Y, et al. Research advances in cardiovascular system damage caused by SARS-CoV-2 in children [J]. *Chinese Journal of Contemporary Pediatrics*, 2020, 22 (4): 299–304. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2003086.
- [29] 姜毅, 陆小霞, 金润铭, 等. 儿童新型冠状病毒感染诊断、治疗和预防专家共识 (第二版) [J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2020, 35 (2): 143–150. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2020.02.012.
- JIANG Y, LU X X, JIN R M, et al. Diagnosis, treatment and prevention of 2019 novel coronavirus in children: experts' consensus statement (Second Edition) [J]. *Chinese Journal of Applied Clinical Pediatrics*, 2020, 35 (2): 143–150. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2020.02.012.
- [30] INCIARDI R M, LUPI L, ZACCONE G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA Cardiol*, 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
- [31] UEKI Y, OTSUKA T, WINDECKER S, et al. ST-elevation myocardial infarction and pulmonary embolism in a patient with COVID-19 acute respiratory distress syndrome [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41 (22): 2134. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa399.
- [32] LEVY B I, HEUSCH G, CAMICI P G. The many faces of myocardial ischaemia and angina [J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115 (10): 1460–1470. DOI: 10.1093/cvr/cvz160.
- [33] STEFANINI G G, MONTORFANO M, TRABATTONI D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19 [J]. *Circulation*, 2020, 141 (25): 2113–2116. DOI: 10.1161/circulationaha.120.047525.
- [34] ZHOU F, YU T, DU R H, 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. DOI: 10.1016/s0140-6736 (20) 30566-3.
- [35] CHEN T, WU D, CHEN H L, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [J]. *BMJ*, 2020: m1091. DOI: 10.1136/bmj.m1091.
- [36] BUZON J, ROIGNOT O, LEMOINE S, et al. Takotsubo cardiomyopathy triggered by influenza A virus [J]. *Intern Med*, 2015, 54 (16): 2017–2019. DOI: 10.2169/internalmedicine.54.3606.
- [37] DRIGGIN E, MADHAVAN M V, BIKDELI B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75 (18): 2352–2371. DOI: 10.1016/j.jacc.2020.03.031.
- [38] YANG X B, YU Y, XU J Q, 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, 8 (5): 475–481. DOI: 10.1016/s2213-2600 (20) 30079-5.
- [39] GUO T, FAN Y Z, CHEN M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA Cardiol*, 2020. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1017.
- [40] RUAN Q R, YANG K, WANG W X, 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. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- [41] CHEN C, YAN J T, ZHOU N, et al. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19 [J]. *Chinese Journal of Cardiovascular Diseases*, 2020, 48: E008. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123.
- [42] WAN S, XIANG Y, FANG W, et al. Clinical features and treatment of COVID-19 patients in northeast Chongqing [J]. *J Med Virol*, 2020, 92 (7): 797–806.
- [43] HE X W, LAI J S, CHENG J, et al. Impact of complicated myocardial injury on the clinical outcome of severe or critically ill COVID-19 patients [J]. *Chin J Cardiol*, 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200228-00137.
- [44] PENG Y D, MENG K, GUAN H Q, et al. Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV [J]. *Chin J Cardiol*, 2020. [Epub ahead of print]. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
- [45] WU Q, ZHOU L N, SUN X, et al. Altered lipid metabolism in recovered sars patients twelve years after infection [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 9110. DOI: 10.1038/s41598-017-09536-z.

(收稿日期: 2020-07-01; 修回日期: 2020-08-13)

(本文编辑: 李越娜)