

新型冠状病毒与系统损伤研究

屈小芹 罗倩倩 周晓燕*

(南昌大学基础医学院病理生理学教研室, 南昌 330006)

摘要 自2019年12月全国及世界范围爆发了新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19), 给中国和全球公共卫生安全带来了极大的挑战。研究发现, 新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)不仅损伤呼吸系统, 对心血管系统、泌尿系统、消化系统、中枢神经系统、免疫系统和生殖系统等均有不同程度损伤。因此, 全面掌握SARS-CoV-2的基本情况、COVID-19的流行病学特征及引发的主要系统损伤, 可为COVID-19的筛查、诊断、防治及预后提供依据。

关键词 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 血管紧张素转换酶2; 损伤

SARS-CoV-2 and the Damages in Different Systems

QU Xiaoqin, LUO Qianqian, ZHOU Xiaoyan*

(Department of Pathophysiology, Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, China)

Abstract Since December 2019, COVID-19 (coronavirus disease 2019) has broken out, posing great challenges to public health security in China and the whole world. It was reported that COVID-19 caused injury not only in respiratory system, but also in cardiovascular system, urinary system, digestive system, central nervous system, immune system, reproductive system, etc. This review describes the characteristics of SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2), the epidemiological characteristics of COVID-19, and the damages in main systems.

Keywords severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; corona virus disease 2019; angiotensin-converting enzyme 2; injury

1 SARS-CoV-2介绍

新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)是一种 β -冠状病毒属的单链RNA病毒^[1], 有包膜, 颗粒呈圆形或椭圆形^[2], 直径为60~140 nm, 基因组大小为29 891个核苷酸, 编码9 860个氨基酸, 其中包含两个非翻译区(untranslated regions, UTR) 5'-帽结构和3'-poly-A尾巴, 以及一个开放阅读框(open reading frame, ORF)编码

多蛋白。排列顺序为5'-复制酶(ORF1a和ORF1b)-结构蛋白[S(spike)-E(envelope)-M(membrane)-N(nucleocapsid)]-3'^[3]。通过对比发现, SARS-CoV-2与SARS-CoV的基因组序列相似度达79.6%, 全基因组与蝙蝠冠状病毒一致性达96%^[1]。ZHOU等^[4]的研究显示, SARS-CoV-2能够进入表达血管紧张素转换酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体的细胞并进行感染和复制, 但不能进入不表达ACE2受

收稿日期: 2020-07-27 接受日期: 2020-10-19

国家自然科学基金(批准号: 81760117)和江西省自然科学基金(批准号: 20181BAB205012)资助的课题

*通讯作者。Tel: 0791-86360556, E-mail: zhouxiaoyan@ncu.edu.cn

Received: July 27, 2020 Accepted: October 19, 2020

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (Grant No.81760117) and the Natural Science Foundation of Jiangxi Province (Grant No. 20181BAB205012)

*Corresponding author. Tel: +86-791-86360556, E-mail: zhouxiaoyan@ncu.edu.cn

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5447>

体的细胞,提示ACE2受体是SARS-CoV-2进入细胞的关键受体。SARS-CoV-2和SARS-CoV均是通过刺突蛋白(spike protein, S蛋白)与宿主细胞表面的ACE2受体结合后与宿主细胞膜融合,从而进入细胞内部的^[5-6]。不同的是,相对于SARS-CoV, SARS-CoV-2酶的催化位点具有高度保守性,且S蛋白受体结合域与ACE2受体的亲和力更高^[1],这可能是SARS-CoV-2传染性强于SARS-CoV的重要原因之一。此外,跨膜丝氨酸蛋白酶2(transmembrane protease serine type 2, TMPRSS2)是主要的宿主细胞蛋白酶,可在细胞膜上切割SARS-CoV-2的S蛋白,使病毒释放出融合肽,从而进行膜融合^[7-8]。因此,ACE2受体和TMPRSS2受体的共表达对于SARS-CoV-2的入侵过程至关重要。

2 COVID-19流行病学特征

自湖北武汉首例新型冠状病毒肺炎病例确诊至今,抗疫主战场已从中国转移到欧美及非洲国家。随着2020年5月13日莱索托首例新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)患者确诊,非洲54个国家已全部“沦陷”,欧美和非洲国家目前疫情形势依旧十分严峻。尽管全球进行了严格的抗疫工作,但COVID-19的感染率仍在继续上升,每日新增确诊病例和新增死亡人数居高不下。截至2020年9月20日上午10点,全球累计确诊30 675 675例,累计死亡954 417例。其中近三分之二的确诊病例主要集中在美国、印度、巴西(图1)^[9],俄罗斯累计确诊病例也已破百万。值得注意的是,目前法国、西班牙、加拿大等国家已出现第二波疫情趋势,疫情防控工作仍不能松懈。

2.1 传染源

感染患者是COVID-19最主要的传染源,武汉最初发现的几例COVID-19患者均与华南海鲜市场有关,随后出现未去过华南海鲜市场的武汉市内以及有过武汉旅居史的确诊患者,而且在全国各省和个别境外国家都出现了COVID-19确诊患者,显示出COVID-19存在人传人可能。经调查发现大部分感染患者曾经接触过已确诊患者^[10],以及发现存在家族聚集性发病,以此确定人传人为主要传播方式^[11]。其中症状明显的感染患者具有更强的传染性,轻症者也具有一定传播能力,无症状感染者若能检测到与有症状患者相似的病毒载量,也可能成为感染源^[12]。

研究发现,有部分COVID-19患者经治疗达到出院标准但出院5~13天后检测结果仍会显示为阳性,提示康复患者仍有可能是病毒携带者并成为传染源^[13]。

2.2 传播途径

呼吸道飞沫传播和密切接触传播是COVID-19主要传播途径^[14]。COVID-19患者打喷嚏、干咳、说话时病毒伴随飞沫、唾液等呼吸道分泌物传播到空气中,被他人吸入鼻腔和咽喉后,附着于其呼吸道黏膜上,随后进入肺部造成肺炎。与患者直接接触或接触附着有SARS-CoV-2的物体再通过呼吸道进入体内也能造成感染^[15]。此外,发现COVID-19患者眼睛、结膜分泌物也含SARS-CoV-2,因此不排除可能通过黏膜接触传播的可能性^[16]。深圳市第三人民医院研究所从COVID-19确诊患者粪便中检测出活的SARS-CoV-2,以此确定COVID-19存在粪口传播的危险^[17]。另外ZHU等^[18]发现,围产期SARS-CoV-2感染可能对新生儿产生不利影响,引起诸如早产、呼吸窘迫、血小板减少症、肝功能异常甚至死亡等并发症,但COVID-19是否存在垂直传播途径尚待确证。

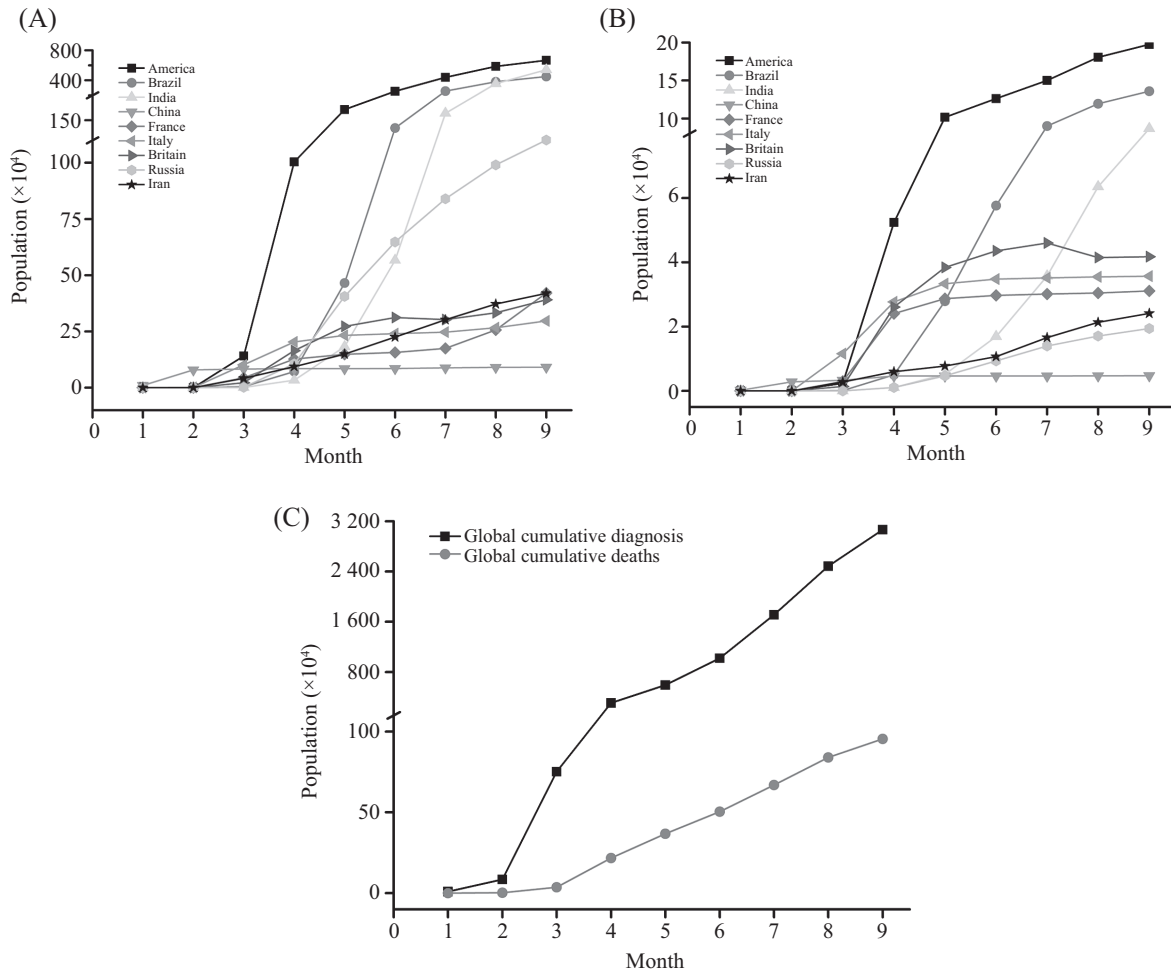
2.3 易感人群

研究者们最初认为,SARS-CoV-2易感人群为患有哮喘、慢性阻塞性肺疾病、高血压、冠心病以及糖尿病等慢性基础病的中老年人^[19]。随着越来越多的婴幼儿及中青年患者被确诊,专家重新定义COVID-19的易感对象是所有人,但各年龄段免疫力较低的人群以及长期与患者密切接触的医护人员和患者家属存在更高的被感染风险。即使身体健康或免疫力强的人,若长期处于SARS-CoV-2所在的环境也有被感染的风险^[15,20]。在众多感染者中,有4例年轻无病史的男性重症患者引起了研究者的注意,在对他们进行全外显子测序分析后发现了罕见的X染色体上Toll样受体7(toll-like receptor 7, TLR7)功能缺失变异。结合患者严重的临床表现,提示TLR7缺陷的个体对SARS-CoV-2及其他可能的冠状病毒存在高度特异性防御缺陷。因此TLR7缺陷的个体也是COVID-19的易感人群^[21],但此类人群极其罕见,其对COVID-19易感性仍需更多的研究。

3 SARS-CoV-2与系统损伤

3.1 SARS-CoV-2与呼吸系统损伤

COVID-19患者最初多表现为咳嗽、咳痰等异



A: 2020.01~2020.09美国、巴西、印度、中国等国家每月累计确诊病例数统计; B: 2020.01~2020.09美国、巴西、印度、中国等国家每月累计死亡病例数统计; C: 2020.01~2020.09全球每月累计确诊病例数和累计死亡病例数统计。

A: total number of confirmed cases in the US, Brazil, India, China and other countries per month from January 2020 to September 2020. B: statistics on the monthly cumulative number of deaths from January 2020 to September 2020 in the US, Brazil, India, China, etc. C: global cumulative number of confirmed cases and cumulative number of deaths from January 2020 to September 2020.

图1 全球及代表性国家每月疫情统计

Fig.1 Global and representative country monthly epidemic statistics

常呼吸系统症状。GUAN等^[11]指出在1 099例COVID-19确诊病例中,常见的呼吸系统临床表现可包括咳嗽(67.8%)、咳痰(33.7%)、呼吸急促(18.7%)、咽痛(13.9%)等症状,并可在短期内迅速发展为重症肺炎,出现呼吸困难、重度缺氧等症状(表1)。在对COVID-19患者肺部解剖中发现弥漫性肺泡损伤伴有II型肺泡上皮细胞增生,并可见纤维栓塞和透明膜^[22-23],还发现了引起大面积肺栓塞(pulmonary embolism, PE)的肺静脉血栓^[24-25]。KLOK等^[26]研究的184例重症加强护理病房(intensive care unit, ICU)监护患者接受基础抗凝治疗后仍有25例出现急性肺栓塞,并且发现PE是最常见的血栓并发症,提示严重的肺损伤和肺栓塞是导致患者死亡的主要原因。

在对SARS-CoV-2侵袭机制的研究中发现,ACE2受体是SARS-CoV-2进入细胞进行感染和复制的侵袭结合受体^[4-6]。肺组织ACE2受体主要在II型肺泡上皮细胞中表达。SARS-CoV-2从上呼吸道进入肺部,感染II型肺泡上皮细胞,引起肺泡血管扩张、微血管和肺泡壁通透性增加、肺表面活性物质减少、淋巴细胞和单核细胞浸润。重症患者发生间质水肿,肺间质大量液体积聚并溢入肺泡腔内,肺表面活性物质丧失,肺泡塌陷导致肺泡-肺毛细血管的气体交换功能彻底丧失,引发急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS),进一步促进肺损伤和全身其他脏器损伤。另外,SARS-CoV-2与II型肺泡上皮细胞以及血管内皮细胞上的

表1 SARS-CoV-2累及各系统的表现

Table 1 Performance of each system damaged by SARS-CoV-2

系统 System	症状 Symptom	体征 Sign	辅助检查 Auxiliary examination	病理学表现 Pathological features
Respiration system	Pneumonia, ALI, ARDS ^[11]	Sore throat, cough, sputum, shortness of breath ^[11]	Lung CT: ground glass or fine reticular turbidities, thickened blood vessels, tractive bronchiectasis, bilateral involvement, mainly in the following lungs, multiple focal distribution ^[91] . PO ₂ ↓	Diffuse alveolar injury, endoalveolar cell exfoliation, accompanied by reactive type II pulmonary cell proliferation. Alveolar fibrous exudate and interstitial fibrosis with chronic inflammatory infiltration. Fibrous embolism and hyaline membrane were seen in alveoli. Pulmonary venous thrombosis ^[22-25]
Cardiovascular system	Vasculitis, acute myocardial injury, AHF ^[57] , STIME ^[61]	Cardiogenic shock, ACS ^[60] , chest pain, arrhythmia, sinus tachycardia	CK-MB↑, Mb↑, cTn I↑, BNP↑, NT-proBNP↑ ^[57-59] . Abnormal ECG (longer QT interval, ST-segment elevation) ^[61]	The epicardium is slightly edematous. The cut surface of the myocardium is gray-red and fleshy. Necrotic cardiomyocytes are surrounded by lymphocyte aggregation ^[2]
Digestive system	Gastrointestinal hemorrhage, ALI ^[10]	Nausea ^[44] , vomiting, abdominal pain, diarrhea, loss of appetite Jaundice	Esophageal, gastrointestinal and faeces. SARS-CoV-2 (+). CRP↑, LD↑, α-HBDH↑ ^[49] . BIL↑, ALT↑, AST↑ ^[10]	The esophagus, stomach and intestines are damaged. The liver is enlarged with hepatocyte degeneration, focal necrosis and neutrophil infiltration ^[2]
Urinary system	Renal insufficiency, AKI ^[33]	Proteinuria, hematuria ^[34]	Urine SARS-CoV-2 (+) Scr. BUN↑ ^[34] GFR↓	Acute tubular necrosis (+++). Different degrees of renal interstitial lymphocyte infiltration (+-+++). Albuminous exudates, interstitial congestion, microthrombus, and focal fibrosis are seen in the glomeruli ^[2]
Nervous system	Viral encephalitis, multiple sclerosis, stroke, epileptic seizures, skeletal muscle injury, Guillain-Barre syndrome ^[73]	Dizziness, headache, rigidity of neck convulsions paralysis of limbs, slurred speech, disturbance of consciousness, disturbance of urine and stool, neuralgia, double vision disturbance of taste/smell ^[74]	CSF, SARS-CoV-2 (+), D-D↑, CRP↑, lymphocyte count↓. Brain MRI: abnormal perfusion (bilateral frontal and temporal lobe hypoperfusion), enhancement of the perimeningeal space; ischemic stroke ^[73]	Punctate subarachnoid hemorrhage ^[41] . Brain stem punctate microhemorrhage
Immune system	Sepsis, SIRS ^[32]	Fever	Lymphocyte count↓, WBC↑, NLR↑, neutrophil counts↑, IL-6↑, TNF-α↑, IP-10 ↑, GM-CSF↑, MCP1↑	Splenomegaly and hilar lymph nodes enlarged. Lymphocyte infiltration ^[2,35] . Immune complex deposition
Reproductive system	Menstrual disorder ^[86] , preterm birth, fetal distress, infertility, epididymitis	Testicular pain, testicular swelling, damaged sperm quality ^[90]	LH, PRL↑, T:LH↓, FSH:LH↓ ^[89] . Contrast-enhanced CT: symmetrical enhancement of the testis, epididymis, testicular artery and pampiniform plexus ^[88]	No detailed description is available

↑: 升高; ↓: 降低。

↑: improved; ↓: reduced.

ACE2受体结合时可引起细胞裂解, 立即导致内皮活化, 激活促凝活性, 使肺微静脉毛细血管内纤维蛋白沉积, 无法分解时便形成纤维蛋白栓塞^[27], 体内(d-dimer, D-D)水平也显著升高, 同时因肺损伤引起的低氧和低氧诱导的转录因子依赖信号通路可使血液黏度升高, 导致肺内血栓形成。在体外细胞培养中发现, 持续的细胞内感染和复制会导致细胞表面

ACE2受体表达下调^[28]。LI等^[29]发现, 过表达ACE2能够逆转脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)诱导的肺损伤, 并可降低TNF-α、IL-1β、IL-6等炎症因子的表达量; 相反, 敲除ACE2可加重肺损伤。ACE2是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)的重要成员, ACE2/Ang(1-7)/Mas轴是RAAS的重要的负调节轴, 亦有研究发现,

该轴在肺炎、肺损伤、肺纤维化等疾病进展中具有重要保护作用^[29]。

免疫反应紊乱也是引起肺损伤的原因之一^[30]。过度激活的免疫细胞使机体免疫系统失调,巨噬细胞释放大量炎症因子和趋化因子(IL-6、IL10、TNF- α 、IFN-1和MCP1等),引起细胞因子级联反应启动细胞因子风暴^[30-31],诱发全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS),加重COVID-19患者的肺组织损伤和功能障碍,此现象在危重症患者中较为常见^[32]。

3.2 SARS-CoV-2与泌尿系统损伤

对入住中南医院ICU的62例COVID-19危重症患者^[33]和701名不同病情程度的COVID-19患者^[34]统计发现,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)发生率分别为29.0%和5.1%,并有部分患者出现血尿(26.7%)、蛋白尿(43.9%)等表现,血清肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)亦表现较高水平,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)则下降。对COVID-19患者肾脏病理观察,发现均出现程度不一的急性肾小管坏死、肾小球囊内见蛋白性渗出物、间质充血并可见微血栓和灶型纤维化等症状。有基础疾病的患者还出现肾间质淋巴细胞浸润^[2,35]。表明AKI的发生可能跟患者自身年龄、健康状况、基础疾病及病情严重程度等相关,并且重症患者出现AKI的机率远高于轻症患者。

在患者尿液样本中可分离出SARS-CoV-2,结合肾脏病理发现,可证实SARS-CoV-2能够侵犯泌尿系统并引起相应损伤。肾小管是肾组织中ACE2受体表达量最高的部位,SARS-CoV-2可通过结合肾小管ACE2受体侵入并进行复制,引起急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN),导致AKI或肾衰竭(kidney failure)。COVID-19重症患者出现的缺氧、休克和横纹肌溶解等症状也可能对肾组织产生影响^[36-37]。在出现AKI的COVID-19患者的临床数据中,发现危重症患者的IL-6、IL-10、TNF- α 等炎症因子增高的程度远高于轻中症患者,进一步佐证了细胞因子风暴引起肾损伤的猜想^[30,38]。也有研究者认为,病毒抗原或病毒诱导的特异性免疫效应机制(特异性T淋巴细胞或抗体)的免疫复合物沉积可能损害肾脏^[34]。但是,SARS患者肾脏标本显微镜下显示正常的肾小球外观,并未发现致密物沉积,COVID-19患者潜在的肾脏病理改变需要进一步研究。

药物是引起肾脏损伤的一个重要因素。在COVID-19的治疗药物中,氯喹和羟氯喹的潜在不良作用引起了研究者的关注。氯喹和羟氯喹是溶血同质的抗疟疾药物,可以通过减少病毒的进入和复制从而抑制SARS-CoV-2感染。氯喹主要通过破坏自噬体与溶酶体的融合以及溶酶体的降解活性进而抑制自噬^[39],氯喹抑制自噬导致线粒体受损,并伴随氧化应激,致使肾小管功能障碍^[39-40]。在败血症AKI的小鼠模型中,自噬可防止肾小管损伤,而氯喹对自噬的药理抑制作用会加重肾脏损害^[41]。氯喹是一把双刃剑,它能够减缓病毒感染和早期复制,但随后可能会通过抑制自噬而增强组织损伤并加重急性肾损伤。研究者们比较了AKI和非AKI患者入院第一天和住院期间的药物,发现AKI患者入院时接受糖皮质激素(glucocorticoids, GCs)治疗的比例较高,而抗病毒药物和RAAS抑制剂治疗的比例较低,这可能与AKI患者的病情更为严重有关。因此即使在对COVID-19患者使用GCs中存在争议,医生也倾向于对病情严重的患者使用GCs^[42-43],但这可能增高患者继发感染的风险,也可能导致并发症。基于ACE2受体是SARS-CoV-2入侵的关键受体,在治疗中应仔细考量RAAS抑制剂在COVID-19患者中的安全性和潜在的不良作用。以此提示医生在治疗过程中需权衡利弊,尽可能避免由药物引起的器官损伤。

3.3 SARS-CoV-2与胃肠道损伤

COVID-19患者中有不少以胃肠道症状为首发检测确诊的病例^[44-45]。方丹等^[44]对武汉地区COVID-19住院患者进行分析,发现大部分患者起病1~10天均有出现消化道症状,主要表现为腹泻(22.2%)、恶心(29.4%)、呕吐(15.9%)和腹痛(6.0%),也有食欲不振甚至消化道出血等症状(表1)。尸检和穿刺病理报告显示,食管、胃、肠道均有损伤。在2例重症患者的食道、胃、十二指肠和直肠中均检测到SARS-CoV-2,证明该病毒存在于整个胃肠道中。在确诊患者粪便中也能分离出SARS-CoV-2^[11,46]。XIAO等^[47]发现,超过20% COVID-19患者,即使呼吸道中病毒检测结果转为阴性,粪便中的病毒检测结果仍可保持阳性,这表明即使在呼吸道病毒清除后,胃肠道病毒感染和潜在的粪便传播也仍会持续。

COVID-19引起胃肠道症状与损害的机制尚不清楚。ZHANG等^[48]发现ACE2受体和TMPRSS2受体在食道上皮和腺细胞以及回肠和结肠的吸收性

肠上皮细胞中共表达,表明该病毒可以侵袭消化道上皮细胞,因此COVID-19的肠道症状可能与此有关。胃肠道症状也可能是SARS-CoV-2引起的细胞因子风暴综合征作用的表现之一。过度活化的淋巴细胞分泌大量细胞因子导致SIRS,从而引起炎症和胃肠道损害。出现胃肠道症状的患者C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、乳酸脱氢酶(lactic dehydrogenase, LD)和 α -羟丁酸脱氢酶(alpha-hydroxybutyric dehydrogenase, α -HBDH)的水平较高^[49],这些数据提示,胃肠道损伤可能与SARS-CoV-2感染引起的炎症反应相关。另外,胃肠道症状可能与药物治疗(如抗生素和抗病毒药)的副作用有关,但仍需进一步研究确证。此外,SARS-CoV-2的侵入可能会改变肠道菌群的健康和完整性从而破坏肠道微生态的平衡,进而造成部分消化系统损伤或细菌感染等情况^[50]。

3.4 SARS-CoV-2与肝脏损伤

陈南山教授^[10]在《柳叶刀》杂志上发表研究指出,在武汉金银潭医院治疗的99例COVID-19患者中,有43例出现了不同程度的肝功能异常,表现为丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)高出正常值28%,天冬氨酸转氨酶(aspartate transaminase, AST)高于正常值35%,并有1例患者出现重度肝损伤[ALT: 7 590 U/L; AST: 1 445 U/L(正常参考范围<40 U/L)]。COVID-19患者肝脏活检结果显示,中度微血管脂肪变性和轻度小叶及门静脉活动性炎症改变^[51]。尸检结果显示,肝脏体积增大、肝细胞变性、灶性坏死并伴中性粒细胞浸润^[2](表1)。CHAI等^[52]发现在肝脏组织中,ACE2受体仅表达于胆管细胞和肝细胞中,而Kuffer细胞、窦内皮细胞均为阴性,并且ACE2受体在胆管细胞中的表达水平(59.7%)为肝细胞表达水平的20倍,结合SARS-CoV-2可通过ACE2受体介导进入人体细胞,他们认为,SARS-CoV-2可能直接和高表达ACE2受体的胆管细胞结合,破坏胆管引起肝损伤。

另有研究表明,当COVID-19患者出现ARDS时,机体处于缺氧状态,这种状态下不仅会激活氧化应激反应,还会促进活性氧的持续释放,活性氧及其过氧化产物又可诱导多种促炎因子释放从而导致肝脏损伤,因此ARDS导致的低氧内环境也是COVID-19患者继发性肝损伤的因素之一^[53]。除此之外,抗病毒药物引起的肝损伤也是不容忽视的重要原因之

一。比如,治疗COVID-19使用的抗病毒药物洛匹那韦/利托那韦、 α -干扰素、阿比多尔、磷酸氯喹以及中药黄麻、半夏等均表现出一定的肝毒性^[54]。

3.5 SARS-CoV-2与心血管系统损伤

研究者发现,COVID-19患者心血管系统症状也很常见。WANG等^[55]分析了138例COVID-19患者发现,10例出现急性心肌损伤,23例出现心律失常。王立祥等^[56]的研究结果提示,部分患者在感染期间会产生心肌炎,更严重的可能会出现心律失常、急性心力衰竭和心源性休克,最终可能造成继发性心搏骤停进而死亡,伴有心肌酶谱异常^[57-59],例如肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CK-MB)、肌红蛋白(myoglobin, Mb)、肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTn I)、N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)水平升高。尸检结果也提示心肌炎可能^[23,32]。另外,SARS-CoV-2也可引起急性冠状动脉综合征(acute coronary syndrome, ACS)^[60]。在GIULIO等^[61]收集的28例COVID-19患者中,有24例出现以ST段抬高型心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)为首发的临床表现,其中有17例需要经皮冠脉介入治疗。

在动物实验中发现,感染SARS-CoV-2的兔子可出现急性或慢性心力衰竭^[62],同时还会引起快速或缓慢性心律失常^[63],提示SARS-CoV-2会造成心脏损伤。经研究发现,ACE2受体在人类心脏的心肌细胞和附壁细胞,特别是周细胞中的表达量较高^[64],SARS-CoV-2可能直接侵入心肌细胞引起心肌损伤。另外,严重的呼吸系统损伤引起机体缺氧,加重心脏负荷,并刺激与氧相关的细胞因子及炎症因子大量释放,进一步促进心肌损伤。同时炎症介质又调控着胶原蛋白的代谢,如活化的巨噬细胞可分泌降解胶原蛋白的胶原酶,而胶原蛋白是动脉粥样硬化斑块上纤维帽的主要组成部分,当发生全身性炎症或细胞因子风暴时会引起胶原蛋白合成和降解的失衡从而使斑块破裂,并降低抗凝特性,减弱纤溶能力,促进血栓形成^[60,65]。ACE2受体在多个器官的内皮细胞和血管内皮细胞中大量表达^[66],研究者们已在内皮细胞中发现病毒成分,病毒感染内皮细胞可引起炎性细胞和免疫细胞聚集,并诱导细胞裂解,进而导致广泛的内皮功能障碍(endothelial dysfunction)。血管内皮是调节血管张力和维持血管稳态的关键因素,

血管内皮功能也是微血管功能的主要决定因素,血管内皮功能受损时血管收缩痉挛导致器官缺血,全身微循环功能受损,血液可呈现高凝状态^[67-69]。另外,血管内皮功能障碍也是促进动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)形成的重要因素^[69],可进一步促进患者产生ACS和其他心血管疾病。对COVID-19患者统计时发现,发展为危重症的大部分患者为有心血管系统慢性基础病的中老年人,自身可能会有心肌炎、高血压、冠心病等,这类患者在感染之前便在一定程度上损害了心功能储备,SARS-CoV-2感染可能会诱发心肌梗死(1型心肌梗死),增加心肌需求导致缺血和坏死恶化(2型心肌梗死),或者新陈代谢需求增加导致心脏衰竭和死亡^[70]。因此,心血管系统损伤不一定单纯是SARS-CoV-2直接损伤的影响,也与患者的原发基础疾病相关。除此之外,在COVID-19治疗期间药物相关的心脏损害也需要被关注,许多抗病毒药物(如干扰素^[71]和羟氯喹)会导致心脏功能不全、心律不齐或其他心血管疾病发生的。众所周知,RAAS抑制剂(ACE-I类、ARB类等)在心血管疾病的治疗中具有重要作用,但其对ACE2受体的表达和活性也有促进作用,理论上可增加感染风险。但是基于可靠数据表明,RAAS抑制剂可较好改善预后,降低死亡率,因此仍建议对于患有心力衰竭、高血压、心肌梗死的患者,无论是否感染SARS-CoV-2,均需开始或继续使用RAAS抑制剂^[72]。

3.6 SARS-CoV-2与中枢神经系统损伤

目前已有COVID-19患者出现急性中枢神经系统(central nervous system, CNS)损伤相关症状的报道。MAO等^[73]在对241名COVID-19确诊患者进行分析中发现,有78例(36.4%)患者出现神经系统损伤症状。他们将神经系统疾病分类为涉及中枢神经系统(头晕、头痛、中风、癫痫发作、感觉异常)、周围神经系统(8.9%)(味觉/嗅觉障碍、神经痛)、骨骼肌损伤(10.7%)的神经系统表现,并且神经系统损伤在COVID-19重症患者中更为普遍。另有报道发现,部分COVID-19患者出现如头痛、颈强直、抽搐、复视、肢体瘫痪及感觉异常、言语不清、意识障碍、尿便障碍等神经系统症状^[74],这些症状均提示SARS-CoV-2感染可能引起CNS损伤。

研究者们发现,SARS-CoV-2具有一定的嗜神经侵袭力^[75-78]。北京地坛医院发现1例新冠肺炎合并脑炎患者,起病14天并未发现生化检测异常,最后通

过基因测序证实脑脊液中存在SARS-CoV-2,临床诊断为病毒性脑炎。大脑神经元细胞表达ACE2受体,受SARS-CoV-2感染后可导致髓鞘脱失^[43,79-81],从而导致神经细胞及轴索的损伤,临床症状主要表现为脑膜炎、脑脊髓炎、多发性硬化等。MAO等^[73]猜测,SARS-CoV-2可能通过血行或逆行神经元途径进入CNS。数据显示,危重症患者的D-D水平高于轻中症患者,提示这可能是重症患者更容易发生脑血管疾病的重要原因之一。另有研究者发现,出现CNS症状的患者,其CRP水平较高且淋巴细胞计数低于无CNS症状的患者,这一现象提示,COVID-19合并CNS症状的患者可能存在免疫抑制,特别是出现严重CNS症状的患者。

COVID-19患者的骨骼肌损伤也比较常见^[82]。相对于没有肌肉症状的患者,有肌肉症状患者体内肌酸激酶(creatine kinase, CK)和乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)水平明显升高^[11,73]。这种损伤可能与骨骼肌中的ACE2受体相关。然而,在SARS患者骨骼肌中未检测到SARS-CoV^[83]。因此,SARS-CoV-2是否通过与ACE2结合而感染骨骼肌细胞还有待进一步研究。另外,SARS-CoV-2感染引起的过激免疫反应使血清中促炎细胞因子的含量显著升高,也可能导致肌肉损伤。

3.7 SARS-CoV-2与免疫系统损伤

SARS-CoV-2引起的免疫系统损伤也是研究者们关注的重点内容。对44例COVID-19患者入院时的淋巴细胞亚群进行分析发现,重症患者B细胞、T细胞和NK细胞总数与非重症患者有较大差异(0.7436×10^9 个/L vs 1.0201×10^9 个/L),其中T细胞差异最显著(0.4616×10^9 个/L vs 0.6638×10^9 个/L), $CD4^+$ 、 $CD8^+$ T细胞均低于正常值下限(lower limits of normal, LLN),重症患者 $CD4^+$ T细胞产生的IFN- γ 也低于非重症患者(14.1% vs 22.8%)^[84],提示SARS-CoV-2可能主要作用于T淋巴细胞,尤其是 $CD4^+$ T淋巴细胞。

先天免疫反应是病毒防御的第一道防线。 $CD4^+$ T细胞可分为效应T细胞和记忆T细胞,两者的平衡是维持免疫反应的基础。 $CD4^+$ T细胞负责产生细胞因子,以驱动免疫细胞的募集,对调节 $CD8^+$ T细胞和B细胞至关重要,而 $CD8^+$ T细胞是直接攻击和杀死感染病毒细胞的重要因素。体内 $CD4^+$ T细胞、 $CD8^+$ T细胞激活B细胞,产生病毒特异性抗体,抑制

病毒复制, 促进病毒清除并触发针对病毒的长期适应性免疫反应^[30]。在COVID-19患者尤其是重症患者中观察到普遍的CD4⁺ T细胞、CD8⁺ T细胞、B细胞、NK细胞等免疫细胞减少, 提示SARS-CoV-2可能破坏免疫细胞引起免疫失调, 使病毒清除效率降低并产生大量促炎细胞因子和趋化因子[IL-6、干扰素诱导蛋白-10(interferon γ inducible protein-10, IP-10)、巨噬细胞炎性蛋白1 α (macrophage inflammatory protein 1 α , MIP1 α)、MIP1 β 和MCP1等]循环到全身各个器官导致多器官遭受不同程度损伤。有研究表明, 28%的死亡患者死于由SARS-CoV-2感染后机体免疫系统响应和/或继发感染引起大量细胞因子释放导致的细胞因子风暴和败血症^[85]。因此, 尽早检测患者免疫学指标可有效评估患者病情并进行相关处理, 可在一定程度上调节患者免疫功能, 改善患者预后。

3.8 生殖系统损伤

基于ACE2受体在女性卵巢、子宫、阴道、胎盘^[86]以及男性睾丸中均有广泛表达, 研究者们也对COVID-19患者的生殖系统进行了相关的分析研究。ACE2是调节AngII和Ang-(1-7)平衡的关键因素, 而AngII和Ang-(1-7)可分别分泌类固醇、雌二醇和孕酮, 调节卵泡发育和排卵, 调节黄体生成和变性, 还影响子宫内膜组织的规律性变化和胚胎发育, 因此SARS-CoV-2有可能引起女性患者尤其是年轻的女性患者生殖功能紊乱、月经失调甚至不孕, 或怀孕患者早产^[18,87]、胎儿窘迫^[86]等。而在男性体内, SARS-CoV-2是否会攻击睾丸引起生殖功能损害是目前关注的热点问题。鉴于SARS-CoV-2与SARS-CoV基因序列的高度同源性, 而且两者均通过ACE2受体侵入细胞, 并且在SARS患者中睾丸炎是一类常见的并发症^[88], 因此推测, 睾丸也是SARS-CoV-2攻击的靶点器官并可影响生殖功能。有研究表明, 血清中睾酮(testosterone, T)与黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的比率以及卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)与LH的比率在一定程度上代表生殖能力, 而相对于正常健康育龄男性, COVID-19患者的这两个比率确实存在显著差异, 提示育龄男性COVID-19患者可能存在生殖功能异常^[89]。但在多项精液和睾丸活检中均未检测到病毒RNA, 不过值得注意的是中度患者表现出精子质量受损^[90]。目前的研究尚不能提供SARS-CoV-2可引起睾丸损伤

的直接证据, 仍需进一步的临床和病理研究。这提示了处于育龄期患者应及时检测生殖功能并及早预防生殖功能损害的发生。

4 结语与展望

由此可见, COVID-19是一类复杂的全身性疾病, 引起肺损伤的同时也能引起心脏、血管、肝脏、胃肠道、肾脏、中枢神经、子宫、睾丸、淋巴结等不同程度的损伤。而且各器官功能损伤不仅仅是受到病毒直接侵入的结果, 更多的是各器官功能损害之后相互影响和相互作用的结果。如重度肺损伤引起的ARDS和SIRS可致心源性休克、心肌炎、急性肾损伤、附睾炎等; 血管内皮功能障碍可引起血管栓塞, 导致急性肺栓塞、急性心肌梗死、下肢深静脉血栓等栓塞性疾病。因此, 全面了解由SARS-CoV-2引起的系统损伤及其机制与表现不仅有利于患者自身和医务人员尽早进行筛查, 对病情程度判断并根据相关检查结果制定适宜的治疗方案; 也可以为疑似病例的确诊提供多种测试手段以降低误诊率和漏诊率, 及时有效地避免轻中症患者出现更严重的器官损伤而发展为重症、危重症患者; 同时也能为出现器官损伤的患者寻找原因, 从而尽早改善器官功能障碍, 有助于改善患者的预后, 整体上提高COVID-19的治愈率, 降低死亡率。因此, 对SARS-CoV-2仍需进一步研究, 才能尽早结束这场战争, 以避免其对人类健康造成威胁。

参考文献 (References)

- [1] 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): 457-60.
- [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)的通知[EB/OL](2020-03-04) [2020-08-10]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfc4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [3] CHAN J F, KOK K H, ZHU Z, et al. Genomic characterization of the 2019 novel human-pathogenic coronavirus isolated from a patient with atypical pneumonia after visiting Wuhan [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 221-36.
- [4] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-3.
- [5] 杨晨茜, 瞿娇, 刘怡彤, 等. 新型冠状病毒肺炎的免疫失衡及干预策略[J]. *中国药理学通报*(YANG C Q, QU J, LIU Y T, et al. Immune imbalance and intervention strategy of COVID-19 [J]. *Chin Pharmacol Bull*), 2020, 36(4): 445-53.

- [6] YAN R, ZHANG Y, LI Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 [J]. *Science*, 2020, 367(6485): 1444-8.
- [7] GALLAGHER T M, BUCHMEIER M J. Coronavirus spike proteins in viral entry and pathogenesis [J]. *Virology*, 2001, 279(2): 371-4.
- [8] 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): 271-80, e8.
- [9] ORGANIZATION W H. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report [J]. 2020, 250(4): 271-8.
- [10] 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): 507-13.
- [11] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(18): 1708-20.
- [12] ZOU L, RUAN F, HUANG M, et al. SARS-CoV-2 viral load in upper respiratory specimens of infected patients [J]. *New Engl J Med*, 2020, 382(12): 1177-9.
- [13] LAN L, XU D, YE G, et al. Positive RT-PCR test results in patients recovered from COVID-19 [J]. *JAMA*, 2020, 323(15): 1502-3.
- [14] 贾明, 王虹, 宋春利, 等. 新型冠状病毒肺炎文献整理及研究概述[J]. *陕西医学杂志*(JIA M, WANG H, SONG C L, et al. Literature review and research overview of COVID-19 [J]. *Shaanxi Med J*), 2020, 49(3): 259-63, 66.
- [15] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J]. *中国病毒病杂志*(CHINESE PREVENTIVE MEDICINE ASSOCIATION COVID-19 PREVENTION AND CONTROL EXPERT GROUP. An updated understanding of the epidemiological characteristics of COVID-19 [J]. *Chinese Journal of Viral Diseases*), 2020, 10(2): 86-92.
- [16] LU C W, LIU X F, JIA Z F. 2019-nCoV transmission through the ocular surface must not be ignored [J]. *Lancet*, 2020, 395(10224): e39.
- [17] XU Y, LI X, ZHU B, et al. Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding [J]. *Nat Med*, 2020, 26(4): 502-5.
- [18] ZHU H, WANG L, FANG C, et al. Clinical analysis of 10 neonates born to mothers with 2019-nCoV pneumonia [J]. *Transl Pediatr*, 2020, 9(1): 51-60.
- [19] 刘欢, 马小峰, 谭剑凯, 等. COVID-19重型患者心肌损伤及心脏功能变化的初步观察[J]. *中国动脉硬化杂志*(LIU H, MA X F, TAN J K, et al. Preliminary observation of myocardial injury and cardiac function changes in severe COVID-19 patients [J]. *Chin J Arteriosclerosis*), 2020, 28(4): 285-9.
- [20] ANDERSON R M, HEESTERBEEK H, KLINKENBERG D, et al. How will country-based mitigation measures influence the course of the COVID-19 epidemic [J]? *Lancet*, 2020, 395(10228): 931-4.
- [21] VAN DER MADE C I, SIMONS A, SCHUURS-HOEIJMAKERS J, et al. Presence of genetic variants among young men with severe COVID-19 [J]. *JAMA*, 2020, 324(7): 663-73.
- [22] TIAN S, HU W, NIU L, et al. Pulmonary pathology of early phase 2019 novel coronavirus (COVID-19) pneumonia in two patients with lung cancer [J]. *J Thorac Oncol*, 2020, 15(5): 700-4.
- [23] 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J]. *法医学杂志*(LIU Q, WANG R S, QU G Q, et al. General autopsy report of COVID-19 death [J]. *Journal of Forensic Medicine*), 2020, 36(1): 21-3.
- [24] ZHOU F, YU T, DU R, 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): 1054-62.
- [25] WICHMANN D, SPERHAK E J P, L TGEHETMANN M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study [J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4): 268-77.
- [26] KLOK F A, KRUIP M, VAN DER MEER N J M, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19 [J]. *Thromb Res*, 2020, 191: 145-7.
- [27] BELEN-APAK F B, SARIALIOĞLU F. Pulmonary intravascular coagulation in COVID-19: possible pathogenesis and recommendations on anticoagulant/thrombolytic therapy [J]. *J Thromb Thrombolys*, 2020, 50(2): 278-80.
- [28] DIJKMAN R, JEBBINK M F, DEIJS M, et al. Replication-dependent downregulation of cellular angiotensin-converting enzyme 2 protein expression by human coronavirus NL63 [J]. *J Gen Virol*, 2012, 93(Pt 9): 1924-9.
- [29] LI Y, ZENG Z, CAO Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 prevents lipopolysaccharide-induced rat acute lung injury via suppressing the ERK1/2 and NF- κ B signaling pathways [J]. *Sci Rep*, 2016, 6(1): 27911.
- [30] TAY M Z, POH C M, R NIA L, et al. The trinity of COVID-19: immunity, inflammation and intervention [J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(6): 363-74.
- [31] 王玉亮, 王峰, 耿洁. 细胞因子与细胞因子风暴[J]. *天津医药*(WANG Y L, WANG F, GENG J. Cytokine and cytokine storm [J]. *Tianjin Med J*), 2020, 48(6): 494-9.
- [32] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Resp Med*, 2020, 8(4): 420-2.
- [33] 徐申, 胡洪涛, 胡玉刚, 等. 62例危重型新型冠状病毒肺炎并发急性肾损伤的临床特征[J]. *武汉大学学报(医学版)*(XU S, HU H T, HU Y G, et al. Clinical characteristics of 62 cases of critical COVID-19 complicated with acute kidney injury [J]. *Med J Wuhan Univ*), 2020, 41(4): 537-41.
- [34] CHENG Y, LUO R, WANG K, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(5): 829-38.
- [35] DIAO B, FENG Z, WANG C, et al. Human kidney is a target for novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection [J]. *medRxiv*, 2020, Doi: 10.1101/2020.03.04.20031120.
- [36] CHU K H, TSANG W K, TANG C S, et al. Acute renal impairment in coronavirus-associated severe acute respiratory syndrome [J]. *Kidney Int*, 2005, 67(2): 698-705.
- [37] 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, 323(11): 1061-9.

- [38] WU D, YANG X O. TH17 responses in cytokine storm of COVID-19: an emerging target of JAK2 inhibitor fedratinib [J]. *J Microbiol Immunol*, 2020, 53(3): 368-70.
- [39] MAUTHE M, ORHON I, ROCCHI C, et al. Chloroquine inhibits autophagic flux by decreasing autophagosome-lysosome fusion [J]. *Autophagy*, 2018, 14(8): 1435-55.
- [40] FESTA B P, CHEN Z, BERQUEZ M, et al. Impaired autophagy bridges lysosomal storage disease and epithelial dysfunction in the kidney [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 161.
- [41] MEI S, LIVINGSTON M, HAO J, et al. Autophagy is activated to protect against endotoxic acute kidney injury [J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 22171.
- [42] RUSSELL C D, MILLAR J E, BAILLIE J K. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 473-5.
- [43] SHANG L, ZHAO J, HU Y, et al. On the use of corticosteroids for 2019-nCoV pneumonia [J]. *Lancet*, 2020, 395(10225): 683-4.
- [44] 方丹, 马敬东, 官佳轮, 等. 武汉地区新型冠状病毒肺炎住院患者消化系统表现的单中心描述性研究[J]. *中华消化杂志* (FANG D, MA J D, GUAN J L, et al. A single-center, descriptive study of digestive system performance of COVID-19 inpatients in Wuhan [J]. *Chin J Dig*), 2020(3): 151-6.
- [45] PAN L, MU M, YANG P, et al. Clinical characteristics of COVID-19 patients with digestive symptoms in Hubei, China: a descriptive, cross-sectional, multicenter study [J]. *Am J Gastroenterol*, 2020, 115(5): 766-73.
- [46] HOLSHUE M L, DEBOLT C, LINDQUIST S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10): 929-36.
- [47] XIAO F, TANG M, ZHENG X, et al. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 [J]. *Gastroenterology*, 2020, 158(6): 1831-3, e3.
- [48] ZHANG H, KANG Z, GONG H, et al. Digestive system is a potential route of COVID-19: an analysis of single-cell coexpression pattern of key proteins in viral entry process [J]. *Gut*, 2020, 69(6): 1010-8.
- [49] ZHANG H, LIAO Y S, GONG J, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease (COVID-19) patients with gastrointestinal symptoms: a report of 164 cases [J]. *Dig Liver Dis* 2020, 52(10): 1076-9.
- [50] 路迎冬, 尚唱, 辛来运, 等. 基于肠道微生态角度探讨从脾胃论治在新型冠状病毒肺炎中的应用[J]. *中华中医药学刊* (LU Y D, SHANG C, XIN L Y, et al. The application of spleen-stomach treatment in COVID-19 was discussed from the perspective of intestinal microecology [J]. *Chin J Tradit Chin Med Pharm*), 2020, 38(7): 1-6.
- [51] XU Z, SHI L, WANG Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Resp Med*, 2020, 8(4): 420-2.
- [52] CHAI X, HU L, ZHANG Y, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection [J]. *bioRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.03.931766.
- [53] 宣自学, 张国兵, 叶晓兰, 等. 新型冠状病毒肺炎患者肝损的原因分析[J]. *中国药理学通报* (XUAN Z X, ZHANG G B, YE X L, et al. Analysis of the causes of liver damage in COVID-19 patients [J]. *Chin Pharmacol Bull*), 2020, 36(4): 591-2.
- [54] 徐永祥, 沈利汉, 韩伟超, 等. 洛匹那韦利托那韦治疗危重型新型冠状病毒肺炎的药学监护[J]. *中国临床药理学杂志* (XU Y X, SHEN L H, HAN W C, et al. Pharmaceutical care of critical COVID-19 patients with lopinavir/ritonavir [J]. *Chin J Clin Pharm*), 2020, 36(7): 918-21.
- [55] 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, 323(11): 1061-9.
- [56] 王立祥. 给新冠肺炎患者多一点关“心”[N]. *健康报* (WANG L X. Give COVID-19 patients more “heart” [N]. *Health Report*), 2020-02-17(008).
- [57] 金爱华, 贾琳, 阎本永, 等. 北京地区19例重症和危重症COVID-19患者临床分析[J]. *中华实验和临床病毒学杂志* (JIN A H, JIA L, YAN B Y, et al. Clinical analysis of 19 patients with severe and critical COVID-19 in Beijing [J]. *Chinese Journal of Experimental and Clinical Virology*), 2020, 34(3): 225-30.
- [58] 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.
- [59] CHEN C, ZHOU Y, WANG D W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis [J]. *Herz*, 2020, 45(3): 230-2.
- [60] NISHIGA M, WANG D W, HAN Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: from basic mechanisms to clinical perspectives [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9): 543-58.
- [61] STEFANINI G G, MONTORFANO M, TRABATTONI D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes [J]. *Circulation*, 2020, 141(25): 2113-6.
- [62] ALEXANDER L K, SMALL J D, EDWARDS S, et al. An experimental model for dilated cardiomyopathy after rabbit coronavirus infection [J]. *J Pediatr Inf Dis Soc*, 1992, 166(5): 978-85.
- [63] ALEXANDER L K, KEENE B W, YOUNT B L, et al. ECG changes after rabbit coronavirus infection [J]. *J Electrocardiol*, 1999, 32(1): 21-32.
- [64] NICIN L, ABPLANALP W T, MELLENTIN H, et al. Cell type-specific expression of the putative SARS-CoV-2 receptor ACE2 in human hearts [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(19): 1804-6.
- [65] LIBBY P, TABAS I, FREDMAN G, et al. Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes [J]. *Circ Res*, 2014, 114(12): 1867-79.
- [66] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis [J]. *J Pathol*, 2004, 203(2): 631-7.
- [67] VARGA Z, FLAMMER A J, STEIGER P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19 [J]. *Lancet*, 2020, 395(10234): 1417-8.
- [68] FLAMMER A J, ANDERSON T, CELERMAJER D S, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice [J]. *Circulation*, 2012, 126(6): 753-67.
- [69] BONETTI P O, LERMAN L O, LERMAN A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk [J]. *Arterioscler Thromb Vas*, 2003, 23(2): 168-75.
- [70] ZHENG Y Y, MA Y T, ZHANG J Y, et al. COVID-19 and the cardiovascular system [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5): 259-60.
- [71] SAKABE M, YOSHIOKA R, FUJIKI A. Sick sinus syndrome induced by interferon and ribavirin therapy in a patient with

- chronic hepatitis C [J]. *J Cardiol Cases*, 2013, 8(6): 173-5.
- [72] KUSTER G M, PFISTER O, BURKARD T, et al. SARS-CoV2: should inhibitors of the renin-angiotensin system be withdrawn in patients with COVID-19 [J]? *Eur Heart J*, 2020, 41(19): 1801-3.
- [73] MAO L, WANG M, CHEN S, et al. Neurological manifestations of hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective case series study [J]. *medRxiv*, 2020, doi: 10.2139/SSRN.3544840.
- [74] 张红鸭, 陈涓涓, 周艳霞, 等. 新型冠状病毒肺炎疫情时期中枢神经系统感染与免疫相关疾病诊疗预案(试行第一版)[J]. 广东医学(ZHANG H Y, CHEN J J, ZHOU Y X, et al. Diagnosis and treatment Plan for central nervous system infection and immune-related diseases during COVID-19 epidemic, trial version 1) [J]. *Guangdong Med J*, 2020, 41(6): 529-54.
- [75] DESFORGES M, LE COUPANEC A, DUBEAU P, et al. Human coronaviruses and other respiratory viruses: underestimated opportunistic pathogens of the central nervous system [J]? *Viruses*, 2019, 12(1): 14.
- [76] LI Y, LI H, FAN R, et al. Coronavirus infections in the central nervous system and respiratory tract show distinct features in hospitalized children [J]. *Intervirology*, 2016, 59(3): 163-9.
- [77] GU J, GONG E, ZHANG B, et al. Multiple organ infection and the pathogenesis of SARS [J]. *J Exp Med*, 2005, 202(3): 415-24.
- [78] 张庆玲, 丁彦青, 候金林, 等. 原位杂交检测尸检组织中SARS-CoV RNA[J]. 第一军医大学学报(ZHANG Q L, DING Y Q, HOU J L, et al. Detection of SARS-COV RNA in autopsy tissues by *in situ* hybridization [J]. *J First Mil Med Univ*), 2003(11): 1125-7.
- [79] HE L, DING Y, ZHANG Q, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2⁺ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS [J]. *J Pathol*, 2006, 210(3): 288-97.
- [80] LANE T E, BUCHMEIER M J. Murine coronavirus infection: a paradigm for virus-induced demyelinating disease [J]. *Trends Microbiol*, 1997, 5(1): 9-14.
- [81] NETLAND J, MEYERHOLZ D K, MOORE S, et al. Severe acute respiratory syndrome coronavirus infection causes neuronal death in the absence of encephalitis in mice transgenic for human ACE2 [J]. *J Virol*, 2008, 82(15): 7264-75.
- [82] BENNY R, KHADILKAR S V. COVID-19: neuromuscular manifestations [M]. *Ann Indian Acad Neurol*, 2020, 23(Suppl 1): S40-2.
- [83] DING Y, HE L, ZHANG Q, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways [J]. *J Pathol*, 2004, 203(2): 622-30.
- [84] QIN C, ZHOU L, HU Z, et al. Dysregulation of immune response in patients with coronavirus 2019 (COVID-19) in Wuhan, China [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 71(15): 762-8.
- [85] ZHANG B, ZHOU X, QIU Y, et al. Clinical characteristics of 82 death cases with COVID-19 [J]. *medRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.02.26.20028191.
- [86] JING Y, RUN Q L, HAO R W, et al. Potential influence of COVID-19/ACE2 on the female reproductive system [J]. *Mol Hum Reprod*, 2020, 26(6): 367-73.
- [87] CHEN L, LI Q, ZHENG D, et al. Clinical characteristics of pregnant women with COVID-19 in Wuhan, China [J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): e100.
- [88] XU J, QI L, CHI X, et al. Orchitis: a complication of severe acute respiratory syndrome (SARS) [J]. *Biol Reprod*, 2006, 74(2): 410-6.
- [89] MA L, XIE W, LI D, et al. Effect of SARS-CoV-2 infection upon male gonadal function: a single center-based study [J]. *medRxiv*, 2020, doi: 10.1101/2020.03.21.20037267.
- [90] HOLTSMANN N, EDIMIRIS P, ANDREE M, et al. Assessment of SARS-CoV-2 in human semen-a cohort study [J]. *Fertil Steril*, 2020, 114(2): 233-8.
- [91] PAN F, YE T, SUN P, et al. Time course of lung changes at chest CT during recovery from coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *Radiology*, 2020, 295(3): 715-21.