

心肌损伤对新型冠状病毒肺炎危重型患者预后的影响及其原因分析*

华中科技大学同济医学院附属同济医院 汪璐芸 陈鹏 余波 李陈泽 周宁 汪道文*, 武汉 430030

摘要 目的:探讨心肌损伤对新型冠状病毒肺炎(COVID-19)危重型患者预后的影响并分析其原因。方法:回顾性分析2787例COVID-19重症、危重症患者的临床资料。结果:2787例患者中,危重型患者392例,其中死亡236例(8.47%)。死亡患者中,78.81%的患者在入院时心肌损伤标志物血清心肌高敏肌钙蛋白(hs-cTnI)水平升高。根据入院时血清hs-cTnI水平分为hs-cTnI升高组(>34.2 pg/mL)210例,hs-cTnI正常组(≤34.2 pg/mL)182例。血清hs-cTnI升高组患者机械通气治疗的构成比更高(92.86% vs 64.29%, $P < 0.01$)。血清hs-cTnI升高组14 d和30 d院内病死率明显高于正常组(65.71% vs 26.37%; 84.28% vs 32.42%, 均 $P < 0.01$)。患者血清hs-cTnI升高与14 d和30 d院内病死率相关($OR = 2.34, 3.15$)。与hs-cTnI正常组比较,血清hs-cTnI升高组外周血淋巴细胞计数更低,而血清降钙素原、C-反应蛋白、白介素-2R、白介素-6、白介素-8、白介素-10及肿瘤坏死因子- α 水平更高,提示病毒引发的炎症因子风暴可能是导致心肌损伤的原因。结论:心肌损伤是COVID-19危重型患者院内死亡的重要危险因素,其潜在机制可能是新型冠状病毒感染诱发的细胞因子风暴介导的炎症损伤。

关键词 新型冠状病毒; COVID-19 危重型; 心肌损伤; 炎症风暴; 预后

中图分类号 R563.1⁺⁴ 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20200602

Outcomes and risk factors for critically ill COVID-19 patients with myocardial injury WANG Lu-yun, CHEN Peng, YU Bo, LI Chen-ze, ZHOU Ning, WANG Dao-wen*. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To explore the impact of myocardial injury induced by SARS-CoV-2 virus on the outcomes and risk factors for critically ill COVID-19 patients. Methods: In this study, we retrospectively analyzed 2787 patients with COVID-19. Results: Among these 2787 patients, there were 392 critically ill patients, including 236 deceased cases. In the deceased patients (8.47%), 78.81% had elevated serum levels of hs-cTnI, a biomarker of myocardial injury at admission. A total of 392 critically ill cases were divided into hs-cTnI elevated (> 34.2 pg/mL) and normal (≤ 34.2 pg/mL) groups according to the serum levels at admission. It was found the mechanical ventilation was more frequently required for patients in hs-cTnI elevated group (92.86% vs. 64.29%, $P < 0.01$). The 14-day and 30-day in-hospital mortality was higher in elevated than normal groups (65.71% vs. 26.37%, and 84.28% vs. 32.42%, $P < 0.01$). The hs-cTnI level was related to 14-day and 30-day in-hospital mortality with hazard ratios of 2.34 and 3.15, respectively. Attribution analysis revealed significantly declined peripheral immune cells but increased serum levels of procalcitonin, C-reactive protein, IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10, and TNF α in hs-cTnI elevated as compared with normal groups, indicating that the virus-triggering inflammatory storm was the underlying mechanism of myocardial injury. Conclusions: Our data suggested that elevated serum hs-cTnI level indicated a high risk of in-hospital mortality in critically ill patients with COVID-19. The myocardial injury was associated with SARS-CoV-2 virus-triggering cytokine inflammatory storm.

Keywords SARS-CoV-2; Critically ill COVID-19; Myocardial injury; Inflammatory storm; Prognosis

新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起,以发热、干咳、乏力为主要临床表现。重症患者多在发病1周后出现呼吸

困难和/或低氧血症,严重者可快速发展为急性呼吸窘迫综合征、脓毒症休克、代谢性酸中毒和出凝血功能障碍及多器官功能衰竭等^[1]。心肌损伤及潜在的心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是轻型到普通型COVID-19患者病情加重甚至死亡的危险因素^[1,2]。然而,心肌损伤对COVID-19危重症患者的转归和预后的影响目前尚无定论。本研究共纳入

*基金项目:国家自然科学基金青年项目(No:81600236);
国家自然科学基金面上项目(No:81570261, No:81630010)

*通信作者:汪道文, E-mail: dwwang@tjh.tjmu.edu.cn

华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的392例危重型 COVID-19 患者进行分析,探讨心肌损伤在 COVID-19 危重型患者预后中的影响及引起心肌损伤的潜在机制。

资料与方法

一般资料 选取华中科技大学同济医学院附属同济医院2020年2月2日~3月20日收治的2787例 COVID-19 重症/危重症患者,所有患者经鼻腔或咽部拭子标本实时逆转录-聚合酶链反应(RT-PCR)检测 SARS-CoV-2 病毒感染确诊。根据国家卫生健康委员会发布的新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第八版)^[3],患者满足下列一种或多种情况时,诊断为危重症病例:①呼吸衰竭且需要机械通气;②休克;③合并其他器官功能衰竭需 ICU 监护治疗^[3,4]。其中392例患者诊断为危重症,含236例死亡患者。本研究经医院伦理委员会批准同意,由于传染病突发的特殊性,患者及家属均口头同意未签署书面知情同意书。

方法 通过华中科技大学同济医学院附属同济医院病历系统,收集392例 COVID-19 危重症患者,含236例死亡患者的基线资料、住院记录、实验室检查结果等。首先对死亡患者的死亡原因及临床特点进行分析;然后根据是否发生心肌损伤对危重症患者进行亚组分析,确定心肌损伤是否为院内死亡的危险因素。心肌损伤定义为^[5]:以血清高敏肌钙蛋

白 I(hs-cTnI)水平作为损伤标志物,采用健康人群第99百分位数作为参考区间上限,我院中心试验室采用血清 hs-cTnI >34.2 pg/mL 作为心肌损伤的界值(化学发光法)。临床特点分析包括性别、年龄、基础疾病、实验室检查、治疗措施及并发症,实验室检查包括血液样本的检测和心电图等,血液检测包括全血细胞计数(白细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、血小板)、血红蛋白、肝肾功能(白蛋白、丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶、血浆尿素氮、血清肌酐及肾小球滤过率)、降钙素原(PCT)、C-反应蛋白(CRP)、hs-cTnI、肌红蛋白、氨基末端脑钠肽前体、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、D-二聚体、指脉氧浓度(SpO₂)、动脉氧分压(PaO₂)和二氧化碳分压(PaCO₂),淋巴细胞分类(流式细胞计数)和炎症细胞因子(化学发光法),见表1~3。发病日期以出现 COVID-19 首发症状时间为准,试验终点为院内死亡。

统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计学软件,连续变量以中位数(四分位区间)表示,计数资料以例数和百分数(%)表示。正态分布的资料用 *t* 检验,不符合正态分布的资料使用 Mann-Whitney *U* 检验。组间比较采用 Wilcoxon 秩和检验和 χ^2 检验。心肌损伤与院内病死率的相关性采用 Kaplan-Meier 分析和 log-rank 检验。使用 Cox 比例风险模型计算年龄、性别、病史(高血压、冠心病和糖尿病)、SpO₂、血红蛋白、肾小球滤过率和淋巴细胞计数的死亡危险比和95%置信区间。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

表1 COVID-19 危重症患者入院时一般资料

组别	例	男性(例)	年龄(岁)	高血压	冠心病
hs-cTnI 升高组	210	66.19(139/210)	71.00(63.00~79.00)*	49.46(91/184)	16.85(31/184)*
hs-cTnI 正常组	182	62.64(114/182)	64.00(54.00~71.25)	51.32(78/152)	9.21(14/152)
总体	392	64.54(253/392)	68.00(59.00~77.00)	50.30(169/336)	13.39(45/336)
组别	例	糖尿病	呼吸机支持	气管插管	鼻导管/面罩
hs-cTnI 升高组	210	20.65(38/184)	92.86(195/210)*	64.76(136/210)*	78.57(165/210)*
hs-cTnI 正常组	182	18.95(29/153)	64.29(117/182)	23.08(42/182)	59.89(109/182)
总体	392	19.88(67/337)	79.59(312/392)	45.41(178/392)	69.90(274/392)
组别	例	休克	心率(次/min)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
hs-cTnI 升高组	210	87.14(183/210)*	95.00(82.00~110.00)	132.00(118.00~145.00)	80.00(70.00~88.00)
hs-cTnI 正常组	182	40.11(73/182)	94.00(82.00~104.00)	131.00(119.50~148.50)	80.00(72.00~88.00)
总体	392	65.31(256/392)	95.00(82.00~108.00)	132.00(119.00~145.00)	80.00(71.00~88.00)
组别	例	pH	SpO ₂ (%)	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)
hs-cTnI 升高组	210	7.45(7.42~7.48)*	92.00(82.00~97.00)#	74.00(55.80~120.00)*	37.40(32.75~44.10)
hs-cTnI 正常组	182	7.43(7.40~7.45)	95.00(89.00~97.00)	100.95(70.88~162.75)	41.20(33.05~45.83)
总体	392	7.44(7.41~7.47)	94.00(85.00~97.00)	80.80(62.60~131.50)	39.00(32.95~45.40)

注:与 hs-cTnI 正常组比较,**P* < 0.01;#*P* < 0.05。数据以百分比或者中位数(四分位数间距)表示

表2 COVID-19危重症患者入院时实验室指标

组别	例	白细胞($\times 10^9/L$)	中性粒细胞($\times 10^9/L$)	淋巴细胞($\times 10^9/L$)	血小板($\times 10^9/L$)
hs-cTnI 升高组	210	9.15(6.16~13.39)*	7.97(4.96~12.21)*	0.62(0.44~0.85)*	163.50(104.75~222.25)*
hs-cTnI 正常组	182	7.24(5.18~10.25)	5.63(3.80~8.72)	0.78(0.49~1.12)	204.50(145.50~272.00)
总体	392	7.99(5.76~11.95)	6.64(4.42~10.58)	0.65(0.46~0.98)	178.50(125.00~247.25)
组别	例	血红蛋白(g/L)	氨基末端脑钠肽前体(pg/mL)	高敏肌钙蛋白(pg/mL)	
hs-cTnI 升高组	210	128.00(111.00~143.00)	6202.00(1694.50~14601.75)*	364.60(106.88~1544.32)*	
hs-cTnI 正常组	182	127.00(113.00~141.00)	414.00(154.50~1028.25)	9.00(4.20~17.88)	
总体	392	128.00(112.00~143.00)	1629.50(425.75~7644.00)	48.65(10.07~450.30)	
组别	例	肌酸激酶同工酶(ng/L)	肌酸激酶(U/L)	肌红蛋白(ng/mL)	
hs-cTnI 升高组	210	6.40(2.75~17.85)*	248.50(109.00~581.25)*	583.15(180.28~1200.00)*	
hs-cTnI 正常组	182	1.00(0.50~2.50)	65.50(36.00~180.75)	65.00(39.05~174.90)	
总体	392	2.80(1.00~8.68)	149.50(57.75~404.75)	198.20(65.95~830.50)	
组别	例	D-二聚体($\mu\text{g/mL}$)	丙氨酸转氨酶(U/L)	天门冬氨酸转氨酶(U/L)	白蛋白(g/L)
hs-cTnI 升高组	210	4.57(1.73~21.00)*	44.50(28.00~88.75)#	57.00(36.50~125.50)*	30.00(26.68~33.80)*
hs-cTnI 正常组	182	1.51(0.72~3.86)	40.50(23.00~71.75)	34.00(23.00~62.00)	31.50(28.40~35.73)
总体	392	2.55(1.09~12.37)	42.00(25.25~80.00)	43.00(29.00~81.00)	30.80(27.38~34.40)
组别	例	尿素氮(mmol/L)	肌酐($\mu\text{mol/L}$)	肾小球滤过率(mL/min)	
hs-cTnI 升高组	210	15.20(10.08~26.60)*	108.00(79.00~250.25)*	86.20(60.03~99.93)*	
hs-cTnI 正常组	182	6.90(5.48~10.95)	69.50(56.00~90.25)	96.60(85.60~111.10)	
总体	392	11.05(6.43~19.95)	86.00(62.00~147.75)	92.10(74.23~105.85)	

注:与 hs-cTnI 正常组比较,* $P < 0.01$;[#] $P < 0.05$;数据以百分比或者中位数(四分位数间距)表示

表3 COVID-19危重症患者入院时炎症指标

组别	例	白介素-2受体(pg/mL)	白介素-6(pg/mL)	白介素-8(pg/mL)	
hs-cTnI 升高组	210	1096.00(701.00~1538.00)*	63.03(24.81~155.25)*	28.30(15.90~55.60)*	
hs-cTnI 正常组	182	844.00(581.50~1182.50)	19.71(5.69~55.02)	16.10(8.30~25.00)	
总体	392	993.00(634.50~1452.50)	37.40(12.73~108.93)	21.50(11.33~43.88)	
组别	例	白介素-10(pg/mL)	肿瘤坏死因子- α (pg/mL)	降钙素原(pg/mL)	
hs-cTnI 升高组	210	9.00(5.00~14.95)*	11.10(7.95~16.60)*	0.37(0.14~1.08)*	
hs-cTnI 正常组	182	5.40(5.00~13.00)	8.90(6.30~12.90)	0.10(0.06~0.24)	
总体	392	7.50(5.00~14.00)	9.90(7.10~14.80)	0.18(0.09~0.61)	
组别	例	C-反应蛋白(mg/L)	总T细胞(个/L)	总B细胞(个/L)	CD4+T细胞(个/L)
hs-cTnI 升高组	210	51.10(26.28~97.05)*	222(126~289)*	95(50~167)	136(94~243) [#]
hs-cTnI 正常组	182	4.75(1.70~43.45)	587(341~931)	147(46~281)	320(195~614)
总体	392	33.25(4.50~74.65)	332(216~692)	137(49~229)	231(135~436)
组别	例	CD8+T(个/L)	NK(个/L)	T+B+NK细胞(个/L)	Th/Ts
hs-cTnI 升高组	210	39(30~99)*	32(22~68)*	345(286~472)*	3.59(1.87~4.89) [#]
hs-cTnI 正常组	182	222(75~323)	83(48~130)	766(677~1184)	2.20(1.07~2.78)
总体	392	99(39~307)	68(32~118)	674(337~1091)	2.50(1.10~3.59)

注:与 hs-cTnI 正常组比较,* $P < 0.01$;[#] $P < 0.05$;数据以百分比或者中位数(四分位数间距)表示

结果

COVID-19 患者的死因分析 2020年2月2日~3月20日,共收治 COVID-19 确诊患者 2 787 例,其中死亡 236 例(8.47%),死亡患者中位年龄 70 岁,男性占 68.22%。死亡患者最常见的基础疾病为高血压(100/210,47.62%)、冠心病(31/210,

14.76%) 和糖尿病(40/210,19.05%)。入院到死亡的平均时间为 9 d。236 例死亡病例中,102 例(43.22%) 死于呼吸衰竭合并心肌损伤,84 例(35.59%) 死于心肌损伤相关的循环衰竭,27 例(11.44%) 死于呼吸衰竭,7 例(2.97%) 死于脑血管疾病,6 例(2.54%) 死于出血性疾病,3 例(1.27%) 死于血清电解质紊乱,7 例(2.97%) 死亡

原因不明。分层分析显示,死亡病例多为60岁以上男性,SpO₂ < 95%,血清hs-cTnI > 34.2 pg/mL,氨基末端脑钠肽前体 > 2 000 pg/mL。78.81%的死亡患者血清hs-cTnI > 34.2 pg/mL,其中约80%的死亡患者血清促炎细胞因子白介素-2R(IL-2R)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平升高。 > 90%的死亡发生在入院后21 d内,见图1。

心肌损伤提示 COVID-19 危重症患者病情更加危重 根据血清hs-cTnI水平将392例危重症患者分为2组,其中血清hs-cTnI正常组(≤34.2 pg/mL)182例,血清hs-cTnI升高组(>34.2 pg/mL)210例。2组患者性别组成、基础疾病高血压、糖尿病及心率比较,差异无统计学意义(均P > 0.05)。与血清hs-cTnI正常组比较,升高组患者年龄更大,低氧血症更重,更多患者存在冠心病史,需要有创或无创机械通气、出现休克的患者比例更高,SpO₂及PaO₂水平更低。实验室指标中,与血清hs-cTnI正常组比较,升高组患者的白细胞、淋巴细胞计数、肾小球滤过率

及白蛋白水平显著更低;血清肌红蛋白、肌酸激酶、氨基末端脑钠肽前体、D-二聚体、丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶、尿素氮及肌酐水平更高(均P < 0.05或P < 0.01),见表1、2。

心电图分析 与血清hs-cTnI正常组比较,升高组患者有更多心肌缺血性及心率失常心电图改变(均P < 0.05或P < 0.01)。1.9%的患者ST段抬高,高度怀疑ST段抬高型心肌梗死;血清hs-cTnI升高组有14.76%的患者出现心律失常,而正常组有6.59%,见表4。

心肌损伤增加 COVID-19 危重症患者院内病死率 本研究中,新冠肺炎 COVID-19 危重症患者入院时血清hs-cTnI升高占53.57%。392例危重症患者中,入院后14 d内死亡184例(46.94%),30 d内死亡236例(60.20%)。与血清hs-cTnI正常组比较,hs-cTnI升高组患者14 d院内病死率(138/210,65.71% vs 46/182,25.27%, P < 0.01)和30 d院内病死率(177/210,84.28% vs 59/182,32.42%, P < 0.0001)

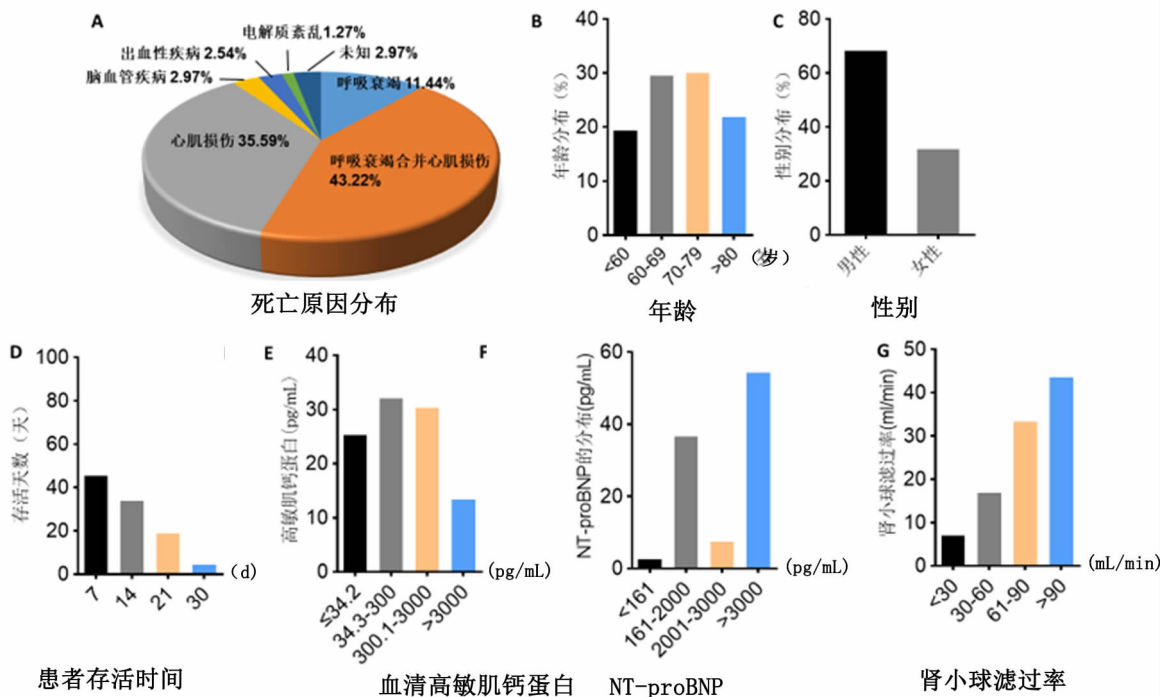


图1 COVID-19 死亡患者的临床特点及死亡原因分析

表4 COVID-19 危重症患者心电图

[例(%)]

组别	例	心肌缺血					心律失常		
		合计	ST 段抬高	ST 段压低	T 波异常	病理性 Q 波	合计	心动过速	心动过缓
hs-cTnI 升高组	210	32(15.24)*	4(1.90)	12(5.71)	16(7.62)	4(1.90)	31(14.76)#	29(13.81)	2(0.95)
hs-cTnI 正常组	182	13(7.14)	0(0)	4(2.20)	9(4.95)	0(0)	12(6.59)	9(4.95)	3(1.65)

注:与 hs-cTnI 正常组比较,* P < 0.05;# P < 0.01

明显更高,见图2。Logistic 多变量 COX 回归分析显示,血清 hs-cTnI 升高与入院后 14 d 和 30 d 院内病死率均相关,死亡风险比分别为 2.34 和 3.15。其他死亡危险因素包括 $SpO_2 < 93\%$ 、肾小球滤过率 $< 90 \text{ mL/min}$ 、淋巴细胞计数 $< 1.1 \times 10^9/\text{L}$ (均 $P < 0.05$),见表 5。

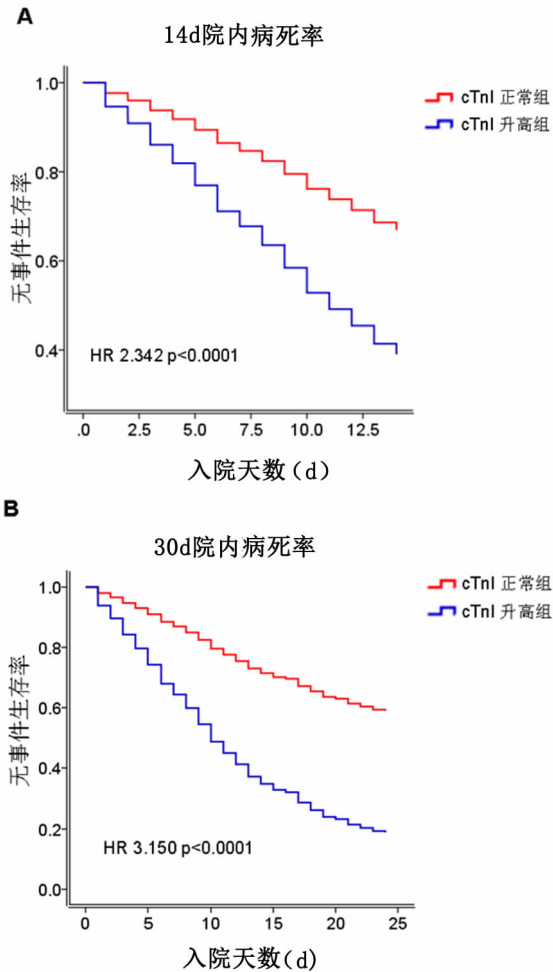


图2 COVID-19危重症患者生存分析

表5 COVID-19危重症患者死亡预测因素的 Logistic 多变量 Cox 回归分析

	14d 病死率 HR(95% CI)	P	30d 病死率 HR(95% CI)	P
心肌高敏肌钙蛋白 I, >34.2pg/mL	2.34(1.62~3.38)	<0.0001	3.15(2.26~4.40)	<0.0001
>60岁	0.85(0.50~1.46)	0.5631	0.84(0.52~1.35)	0.4694
男性	1.33(0.78~2.27)	0.3024	1.31(0.81~2.12)	0.2798
高血压	0.86(0.62~1.18)	0.3370	0.87(0.66~1.16)	0.3558
冠心病	0.90(0.57~1.43)	0.6635	0.96(0.64~1.42)	0.8272
糖尿病	1.04(0.70~1.54)	0.8450	0.92(0.65~1.32)	0.6629
指脉氧<93%	1.69(1.21~2.36)	0.0019	1.58(1.18~2.13)	0.0024
血红蛋白<115g/L	1.44(1.01~2.07)	0.0463	1.22(0.88~1.70)	0.2305
肾小球滤过率<90mL/min	2.09(1.49~2.93)	<0.0001	1.67(1.25~2.25)	0.0006
淋巴细胞<1.1×10 ⁹ /L	1.88(1.16~3.04)	0.0102	1.55(1.04~2.31)	0.0317

COVID-19危重症患者心肌损伤与炎症风暴比较 hs-cTnI 升高组和 hs-cTnI 正常组患者之间的血清炎症指标,发现与 hs-cTnI 正常组比较,hs-cTnI 升高组患者的 PCT、CRP、IL-2R、IL-6、IL-8 及 TNF- α 显著更高(均 $P < 0.01$)。对 hs-cTnI 升高组 11 例和 hs-cTnI 正常组 16 例危重症患者外周血淋巴细胞分型分析:与 hs-cTnI 正常组比较,hs-cTnI 升高组患者外周血总 T 细胞、CD4 + T 细胞、CD8 + T 细胞和自然杀伤细胞(NK)细胞数量显著降低;而 Th/Ts 比值更高(均 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),2 组患者的 B 细胞计数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

讨论

在本回顾性研究中,236 例 COVID-19 危重症死亡患者中因单纯呼吸衰竭死亡的患者只占 11.44%,高达 78.81% 的危重症患者死于呼吸衰竭合并心肌损伤或心肌损伤相关的循环衰竭。这提示心肌损伤合并呼吸衰竭以及循环衰竭是 COVID-19 危重症患者死亡的重要原因,血清 hs-cTnI 升高与高死亡风险相关。多因素回归分析也支持心肌损伤是 COVID-19 危重症患者院内死亡的最重要因素。

在休克、呼吸衰竭、严重贫血、心力衰竭及脓毒症等病理状态均可发生心肌结构蛋白,如心肌肌钙蛋白从心肌释放入血^[5],称之为心肌损伤。与轻、中度 COVID-19 患者比较,危重症患者心肌损伤发生率更高^[6]。本研究提示患者高龄、既往冠心病病史和入院时低氧血症是 COVID-19 危重症患者心肌损伤的危险因素,与部分研究报道一致^[1,2,7]。冠状动脉缺血是心肌损伤的重要原因,然而在本队列中仅有 4 例患者根据病史、心电图和超声心动图被临

床诊断为急性心肌梗死,此次疫情期间,由于缺乏对传染病患者进行心脏介入手术的条件,多数患者未能进行冠状动脉造影检查以明确阻塞性冠状动脉缺血的情况,从而可能低估了冠心病引起心肌损伤的发病率。

另一个心肌损伤原因是心肌炎^[8~11]。COVID-19患者感染 SARS-CoV-2病毒可能直接引起病毒性心肌炎,已通过心肌内膜活检得到证实^[12~14]。病毒性心肌炎的发生机制包括病毒的直接损伤和由病毒引发的宿主免疫反应和细胞因子风暴介导心肌损伤。目前尚不清楚这其中的哪一方面起主导作用。在 COVID-19危重症患者中,本文发现心肌损伤患者外周血细胞中细胞毒性 CD8 + T 细胞(CTL)、CD4 + T 细胞(Th)和 NK 的细胞计数均明显下降, Th/Ts 比值明显升高。COVID-19患者抗病毒淋巴细胞显著减少,与重症患者的研究结果一致^[15, 16]。既往研究证实 T 细胞介导的细胞免疫和 B 细胞介导的体液免疫在 SARS-CoV 感染患者的恢复中均发挥了重要作用^[17]。CD4 + Th 细胞通过辅助 CTLs 及 B 细胞参与细胞性和体液性免疫,协助清除病原体^[18]。已有研究提示 SARS-CoV-2 感染后,患者的 CD4 + T 细胞快速激活分化为致病性 Th1 细胞^[19]。本研究中也观察到血清 hs-cTnI 升高的危重症患者 Th/Ts 比值升高,提示患者 CD4 + T 细胞向 Th1 分化偏移。与此同时,血清 hs-cTnI 升高患者的炎症指标 PCT 和 CRP 水平升高,细胞因子炎症风暴(IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α)增强,与炎症风暴由对抗病毒保护患者转为导致患者心肌损伤是一致的,尤其在 COVID-19 患者后期阶段^[20~22]。

参考文献

- Guo T, Fan Y, Chen M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7):811-818.
- Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7):802-810.
- 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(试行第八版). 2020.
- 华中科技大学同济医学院附属同济医院,北京协和医院,中日友好医院,等.重症新型冠状病毒感染肺炎诊疗与管理共识[J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(1):1-5.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018) [J]. *Circulation*, 2018, 138(20):e618-e651.
- Wu F, Zhao S, Yu B, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China [J]. *Nature*, 2020, 579(7798):265-269.
- Chen C, Yan JT, 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]. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*, 2020, 48:E008.
- 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.
- Chen C, Li H, Hang W, et al. Cardiac injuries in coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 145:25-29.
- Ammirati E, Wang DW. SARS-CoV-2 inflames the heart. The importance of awareness of myocardial injury in COVID-19 patients [J]. *Int J Cardiol*, 2020, 311:122-123.
- Chen C, Zhou Y, Wang DW. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis [J]. *Herz*, 2020, 45(3):230-232.
- Strabelli TMV, Uip DE. COVID-19 and the Heart [J]. *Arq Bras Cardiol*, 2020, 114(4):598-600.
- Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock [J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(5):911-915.
- Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac Involvement in a Patient With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7):819-824.
- Diao B, Wang C, Tan Y, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:827.
- Zheng M, Gao Y, Wang G, et al. Functional exhaustion of antiviral lymphocytes in COVID-19 patients [J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(5):533-535.
- Liu WJ, Zhao M, Liu K, et al. T-cell immunity of SARS-CoV: Implications for vaccine development against MERS-CoV [J]. *Antiviral Res*, 2017, 137:82-92.
- Zhu J, Yamane H, Paul WE. Differentiation of effector CD4 T cell populations [J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28:445-489.
- Zhou YG, Fu BQ, Zheng XH, et al. Pathogenic T cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storm in severe COVID-19 patients [J]. *Natl Sci Rev*, 2020.
- Ong EZ, Chan YFZ, Leong WY, et al. A dynamic immune response shapes COVID-19 progression [J]. *Cell Host Microbe*, 2020, 27(6):879-882.
- Shi YF, Wang Y, Shao CS, et al. COVID-19 infection: the perspectives on immune responses [J]. *Cell Death Differ*, 2020, 27(5):1451-1454.
- 周敏,宗秋,赵建平,等.炎症因子在新型冠状病毒肺炎中的作用及对预后的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2020, 26(4):283-287, 291.

(2020-10-12 收稿 2020-12-10 修回)