

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200324

冠状病毒感染对心血管系统的损伤及可能机制

王宇成¹, 陈瑞珍^{1*}, 熊丁丁²

1. 上海市心血管病研究所, 复旦大学附属中山医院, 上海 200032

2. Mercy Children's Hospital, Ohio, 43085

[摘要] 冠状病毒(coronavirus, CoVs)感染主要累及肺部。然而, CoVs对心血管系统损伤作用也不容忽视。已有研究表明 CoVs 感染引起的心脏损伤并非罕见, 其发生与病情的严重程度密切相关。本文首先从 CoVs 引起心血管损伤的证据入手, 进一步探讨了 CoVs 对心肌的直接损伤, 以及肾素血管紧张素(RAS)系统激活和细胞因子风暴与炎症反应对心血管损伤的可能作用机理, 相关心血管损伤的可能机制, 包括: (1)病毒直接作用: CoVs 在心肌细胞复制, 损伤心肌; (2)RAS 系统激活: 感染 CoVs 后, 心脏血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)的表达下调, 激活 RAS 系统, 使得血管紧张素 II (Angiotensin II, Ang II)收缩血管功能增强, Ang1-7 保护心脏效应减弱; (3)诱发细胞因子风暴: 循环细胞因子和全身炎症反应引起心脏损伤; (4)其他: 包括低氧血症和儿茶酚胺心脏毒性。本文旨在以期为后续的详尽机制和治疗策略研究提供思路。

[关键词] 新型冠状病毒; 心脏; 损伤; 机制; 心脏血管紧张素转化酶 2; 细胞因子风暴

[中图分类号] R 541.9 **[文献标志码]** A

Damage of cardiovascular system by new coronavirus infection and its possible mechanism

WANG Yu-cheng¹, CHEN Rui-zhen^{1*}, XIONG Ding-ding²

1. Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032

2. Mercy Children's Hospital, Ohio 43085, USA

[Abstract] Coronavirus (coronavirus, CoVs) infection mainly affects the lungs. However, the effect of CoVs on cardiovascular system damage can not be ignored. Previous studies have shown that heart injury caused by CoVs infection is not rare, and its occurrence is closely related to the severity of the disease. Starting with the evidence of cardiovascular injury caused by CoVs, this paper further discusses the direct myocardial injury caused by CoVs, and the possible mechanism of RAS system activation, cytokine storm and inflammation on cardiovascular injury, and the possible mechanisms of cardiovascular injury, including: (1) direct action of virus: CoVs replicates in cardiomyocytes and injures myocardium; (2) activation of RAS system: after infection with CoVs, the expression of ACE2 is down-regulated and RAS system is activated, which enhances the vasoconstrictive function of Ang II and weakens the protective effect of Ang1-7; (3) inducing cytokine storm; cardiac injury caused by circulating cytokines and systemic inflammatory response; (4) others: including hypoxemia and catecholamine cardiotoxicity. The purpose of this paper is to provide ideas for the follow-up detailed mechanism and treatment strategy research.

[Key Words] novel coronavirus; heart; injury; mechanism; angiotensin-converting enzyme 2; cytokine storm

冠状病毒(coronavirus, CoVs)是一类具有包膜的 RNA 病毒。其中, SARS 冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和 MERS 冠状病毒(Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV)是人畜共患, 具有高致病性的类型^[1]。2019 年出现的新型冠状病毒(SARS-CoV-2)、2003 年的 SARS-CoV 以及

2015 年的 MERS-CoV 的感染流行, 同为 21 世纪以来发生的由 CoVs 引起的重大公共卫生事件, 对全球公共卫生体系产生巨大冲击。由于 CoVs 感染对人类健康危害巨大而目前仍无明确特异性治疗措施, 因此深入研究 CoVs 的致病作用和相关机制显得尤为重要。

[收稿日期] 2020-02-20

[接受日期] 2020-03-06

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81772109、81671937)。Supported by Project of National Natural Science Foundation of China(81772109, 81671937)。

[作者简介] 王宇成, 硕士。E-mail: wangyucheng33@163.com

* 通信作者(Corresponding author)。Tel: 021-60268549, E-mail: chen.ruizhen@zs-hospital.sh.cn

1 CoVs 感染导致的相关心脏损伤

CoVs 感染主要累及肺部,引起肺间质性改变和急性呼吸窘迫综合征。而 CoVs 对心血管的损伤作用同样不容忽视。在 2020 年 1 月 2 日前确诊的 41 例 COVID-19 患者中,有 5 例(12%)患者发生了 SARS-CoV-2 相关的心脏损伤,这些患者表现为心肌损伤标志物升高和新发心电图和心超检查征象改变^[2]。并且,心脏损伤与 COVID-19 病情的轻重也有显著相关性。重症患者和轻症患者相比,心肌酶谱升高和心电图异常表现具有显著差异^[3]。在一项包括 135 例 SARS-CoV 感染患者的研究中(包括轻症患者 59 例,重症患者 76 例),轻重症患者心电图异常率分别为 7.1%和 24.3%;其中心律失常的发生率分别为 12.5%和 20.3%,心肌缺血发生率分别为 3.6%和 15.1%^[4]。另外,心肌酶谱包括乳酸脱氢酶(LDH)和 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH)等在重症患者中显著增高($P < 0.01$)^[4]。心律失常的产生可能与 SARS-CoV 侵犯心脏传导系统有关^[5]。CoVs 感染后心肌组织切片还可见巨噬细胞浸润等炎症性改变^[6],而且 CoVs 引起的全身系统性毒性改变也可累及心脏^[7]。故 CoVs 引起的心脏损伤并非罕见,其发生与病情的严重程度密切相关。

同时,病毒感染引起的心肌损伤常提示患者心功能异常和不良预后的发生。在一项针对 321 位 H7N9 流感病毒感染患者的研究中,和无心脏损伤患者相比,心脏损伤患者群体具有更低的 PaO₂/FiO₂,更高的急性生理和慢性健康评估 II 得分(acute physiology and chronic health evaluation II score),更久的 ICU 治疗时间和更高的院内死亡率^[8]。由于 CoVs 相关心脏损伤是 CoVs 感染的一个严重并发症,但具体发生机制未明,故本文将探讨 CoVs 引起心脏损伤的可能机制进行探讨。

2 CoVs 对心脏损伤作用的可能机制

2.1 CoVs 于心脏复制并直接损伤

病毒感染宿主细胞,在细胞内复制,并裂解细胞释放更多的病毒。病毒在心肌细胞定位与繁殖,会对心脏造成损伤。柯萨奇病毒(coxsackie virus)作为一种单链 RNA 病毒,可以直接感染并损伤心肌细胞。研究表明^[9],感染高载量的柯萨奇病毒的心肌组织会在组织层面形成更严重的心肌病变,并向血清释放更多的心肌损伤标志物[如心脏肌钙蛋白(cTnI)和肌酸

激酶同工酶 MB 型(CK-MB)]。近年已有多项研究为 CoVs 在心脏中的复制提供了证据。一项研究通过对 SARS 感染后死亡患者的多器官组织样本分析发现,约有 40%的患者心肌标本可检出 CoVs,并且估算得到每克心脏组织中,最大病毒载量为 2.8×10^7 拷贝;中位病毒载量为 3.2×10^4 拷贝^[10]。另一项针对尸检组织中 SARS-CoV 的时间和空间分布的研究发现,SARS-CoV RNA 水平相对稳定,与死亡患者的病程长短无直接关系;且与上一研究估算得到的病毒载量结果相近^[11]。CoVs 还可以感染心脏内特殊细胞(如窦房结细胞),通过对 SARS-CoV 核酸原位杂交染色发现,窦房结内部分特殊心肌细胞群存在病毒^[5]。这也可以部分解释重症 SARS-CoV 感染患者合并心律失常者明显增多。由于 CoVs 与柯萨奇病毒同属于单链 RNA 病毒,并且 CoVs 可以在心肌细胞内复制,由此推测,其对心肌的损伤有可能类似柯萨奇病毒对心肌的直接损伤作用。另一方面,CoVs 感染心脏的途径虽然未明,但是血管紧张素转化酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)作为受体在心脏组织高水平表达,可能为 CoVs 感染提供了条件^[12]。通过对 CoVs 感染表达或不表达 ACE2 的细胞荧光染色实验显示,ACE2 同为 SARS-CoV 和 SARS-CoV-2 的细胞表面受体。而其他一些 CoVs 受体如 HCoV-229E 受体氨肽酶 N(aminopeptidase N, APN)和 MERS-CoV 受体二肽基肽酶 4(dipeptidyl peptidase 4, DPP4)则不参与 SARS-CoV-2 感染细胞过程^[13-14]。病毒的棘突通过受体结合结构域(receptor-binding domain, RBD)与细胞表面的 ACE2 分子结合,发生膜融合和胞内吞效应,使病毒进入细胞^[15]。然而,也有研究则得到与之前相反的结论,即感染者心脏组织中无法检测出 CoVs^[16]。

2.2 CoVs 激活肾素血管紧张素(RAS)系统

在 RAS 系统中,ACE 将血管紧张素 I(angiotensin I, Ang I)转化为 Ang II。Ang II 主要通过血管紧张素 III 型受体(Angiotensin II receptor type 1, AT1),发挥收缩血管的作用。

RAS 系统激活与心血管疾病关系密切,血管收缩升高血压,增加心脏负荷,从而加剧心脏损伤和引起心衰^[17]。而 ACE2 作为 ACE 的一种同源酶,却可抵抗 ACE 的生理作用。ACE2 可以将 Ang I(Ang 1-10)去除 1 个残基,转变为无活性的 Ang 1-9^[18];但其主要催化效应是将 Ang II(Ang 1-8)去除

1个残基转变为 Ang 1-7, 因为 Ang II 作为底物的催化效能是 Ang I 作为底物的催化效能的 400 倍^[19]。之后 Ang 1-7 结合 Mas 受体, 拮抗 Ang II 结合 AT1 的效应^[20]。ACE2 在机体应激时, 对于维持血压稳定, 改善心肌收缩发挥重要作用。动物实验中, Ace2 敲除的小鼠灌注 Ang II, 和对照组相比, 血压水平显著升高, 而在基线状态下, 血压水平未有显著改变^[21]; 但是, 如果在心脏和血管中过表达 ACE2, 则可显著降低血压水平, 维持心肌缺血后心功能^[22-23]。

SARS-CoV 感染不仅降低肺 ACE2 的水平, 引起呼吸衰竭^[24]; 感染心脏时, 还可引起心脏 ACE2 表达水平下降^[6]。具体而言, 在 CoVs 感染细胞过程中, 其棘突蛋白作为表面分子与细胞表面 ACE2 受体结合, 而 CoVs 棘突蛋白也直接参与 ACE2 表达下调。在体内和体外实验中, 敲低 CoVs 棘突蛋白的表达, ACE2 的表达会随之显著下降, 同时 Ang II 水平则显著上升, 从而激活 RAS 系统^[24]。

机制上, 在 CoVs 感染细胞过程中, CoVs 棘突蛋白作为表面分子与细胞表面 ACE2 受体结合, 通过解体蛋白和金属蛋白酶 17 (A disintegrin and metalloproteinase 17, ADAM17)/肿瘤坏死因子 α 转换酶 (Tumor necrosis factor alpha converting enzyme, TACE) 依赖途径, ACE2 受体从细胞表面脱落^[25]。ACE2 受体脱落, 可能是 ACE2 在细胞表面下调的原因。然而, 这一现象只是病毒感染的伴随过程, 对病毒的复制并无显著影响^[26]。但细胞外液中的 ACE2 可以与病毒颗粒结合, 阻断传染性子代病毒进入细胞; 故 ACE2 受体脱落可能减轻病毒在机体的扩散^[27]。

总之, CoVs 感染机体, 下调 ACE2, 激活 RAS 系统, 增强 Ang II 收缩血管效应, 减弱 Ang 1-7 保护心脏效应, 增加 CoVs 对心脏损伤的作用。

2.3 CoVs 感染诱发细胞因子风暴和心脏免疫炎症反应

细胞因子风暴 (cytokine storm) 又名高细胞因子血症 (hypercytokinemia), 是某种刺激 (如感染或过敏反应), 引起机体免疫系统过度激活, 细胞因子过度释放, 产生全身炎症反应的病理现象。细胞因子风暴一词最早被用于描述移植体对抗宿主反应^[28]。而病毒作为强致病的病原体, 严重感染机体后可能引发细胞因子风暴, 主要分为 2 步: (1) 病毒感染局部组织器官, 病毒成分作为病原相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns,

PAMPs) 被固有免疫系统模式识别受体 (Pattern recognition receptor, PRR) 识别, 激活下游级联反应, 局部结构细胞和固有免疫细胞分泌多种细胞因子; (2) 上一过程产生的细胞因子募集效应细胞以清除病毒, 此过程中, 效应细胞会产生和释放第 2 波细胞因子^[29]。过多分泌的细胞因子还可通过循环系统, 激活全身各器官免疫系统, 引起全身炎症反应^[30]。

CoVs 感染是否可以诱发细胞因子风暴? 在一项研究中, SARS-CoV-2 感染者血浆中白细胞介素 1β 、干扰素 γ (IFN- γ)、干扰素诱导蛋白-10 (IP-10)、单核细胞趋化蛋白-1 (MCP-1) 等促炎因子水平显著升高^[2]。随后进一步更大样本研究发现, 患者血浆炎症指标明显升高; 约 86% 的患者血浆 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 水平升高, 85% 的患者红细胞沉降率升高, 52% 的患者 IL-6 升高^[31]。这些研究均提示, 病毒感染细胞, 诱发细胞因子分泌并释放入血, 引起细胞因子风暴。另一项研究通过对 SARS-CoV 感染患者升高的细胞因子进行相关性分析, 发现细胞因子风暴产生主要和 IFN- γ 相关^[32]。在体外实验中, SARS-CoV 感染肺泡上皮细胞、巨噬细胞和树突状细胞 (Dendritic Cell, DC), 也可促进如 IFN、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-6 等促炎细胞因子释放^[33-35]。机制上, 病毒棘突蛋白可作为一种 PAMP, 通过被 toll-like receptor 2 (TLR2) 识别, 激活 NF- κ B 通路, 促进固有免疫细胞产生和分泌炎症因子^[36]。同样, SARS-CoV 单链 RNA 作为另一种 PAMP, 通过被细胞表面 TLR7 或 TLR8 识别, 促进如 TNF- α 、IL-6、IL-12 等细胞因子分泌^[37]。并且, 由于病毒感染和情绪紧张, 机体儿茶酚胺分泌增加, 从而进一步维持细胞因子风暴^[38]。

随着大量细胞因子释放入血随血流到达心脏, 对心血管系统造成严重影响。其中, TNF- α 和 IL- 1β 可以抑制心肌收缩^[39], 从而造成心肌供血的减少。另一方面, 细胞因子也可以直接损伤血管内皮细胞, 增加血管通透性^[40]。TNF- α 还可以激活凝血系统, 促进血栓形成^[41]。这些效应可协同进一步加重心肌的缺血。心脏含有多种免疫细胞, 包括组织特异性巨噬细胞、B 细胞、T 细胞、NK 细胞和 DC 细胞等^[42]。炎性细胞因子的刺激可激活心脏免疫系统。如 IFN- γ 通过激活心脏局部免疫细胞 (如巨噬细胞), 产生活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 等细胞有毒物质^[43], 并启动心脏炎症反应, 导致心

脏损伤。

2.4 CoVs 感染引起心脏损伤其它机制 (1)低氧血症:CoVs 感染肺部,引起急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome,ARDS),导致全身缺氧和低氧血症。心脏作为体内高能耗器官,缺氧可影响心肌细胞的有氧代谢过程。氧化磷酸化反应受损使细胞 ATP 产生减少,心肌细胞能量供应不足,导致心肌损伤。(2)儿茶酚胺心脏毒性:CoVs 感染后患者的精神紧张、情绪波动,会引起交感神经系统过度兴奋,儿茶酚胺分泌增多。儿茶酚胺对心脏具有毒性作用。(3)肾上腺素刺激可导致环磷酸腺苷(cAMP)介导的心肌细胞钙超载^[44]。(4)心脏交感神经活动增强也被认为是室性心律失常和心脏性猝死发生的重要因素^[45]。

3 小 结

本文着重探讨了 CoVs 感染引起心肌损伤主要的潜在机制。当然,CoVs 对心脏的损伤还可能与患者自身因素(如年龄、基础慢性疾病以及吸烟等)相关^[31]。所以 CoVs 对心脏损伤的机制仍需要进一步深入研究来揭示。由于尚无针对 CoVs 的特异性治疗药物,目前针对感染合并心脏损伤的并发症仍然以对症支持治疗为主。然而,结合本文所探讨的主要机制,特异性抗 CoVs 活性药物、RAS 系统阻断剂、抗炎药物和细胞因子抑制剂或许可以对 CoVs 感染引起心脏并发症发挥治疗作用。

参考文献

- [1] 陈大明, 赵晓勤, 缪有刚. 全球冠状病毒研究态势分析及其启示[J]. 中国临床医学, 2020, 27(1):1-12.
- [2] 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.
- [3] 阴赅宏, 王超, 汤哲, 等. 146 例成人重症 SARS 的临床分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2004, 13(1):12-14.
- [4] 阴赅宏, 王超, 汤哲, 等. SARS 患者并发多器官功能障碍的临床分析[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(11):646-650.
- [5] 周光德, 赵景民, 王松山, 等. SARS 冠状病毒对心脏及其传导系统影响的病理学研究[J]. 解放军医学杂志, 2004, 29(1):52-54.
- [6] OUDIT G Y, KASSIRI Z, JIANG C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS[J]. Eur J Clin Invest, 2009, 39(7):618-625.
- [7] DING Y, WANG H, SHEN H, et al. The clinical pathology of severe acute respiratory syndrome (SARS): a report from China[J]. J Pathol, 2003, 200(3):282-289.
- [8] GAO C, WANG Y, GU X, et al. Association between cardiac injury and mortality in hospitalized patients infected with avian influenza A (H7N9) virus[J]. Crit Care Med, 2020, [Epub ahead of print].
- [9] LI M, SU Y, YU Y, et al. Dual roles of calpain in facilitating Coxsackievirus B3 replication and prompting inflammation in acute myocarditis[J]. Int J Cardiol, 2016, 221:1123-1131.
- [10] FARCAS G A, POUTANEN S M, MAZZULLI T, et al. Fatal severe acute respiratory syndrome is associated with multiorgan involvement by coronavirus[J]. J Infect Dis, 2005, 191(2):193-197.
- [11] TANG J W, TO K F, LO A W I, et al. Quantitative temporal-spatial distribution of severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus (SARS-CoV) in post-mortem tissues[J]. J Med Virol, 2007, 79(9):1245-1253.
- [12] HARMER D, GILBERT M, BORMAN R, et al. Quantitative mRNA expression profiling of ACE 2, a novel homologue of angiotensin converting enzyme[J]. FEBS Lett, 2002, 532(1-2):107-110.
- [13] LI W, MOORE M J, VASILIEVA N, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus[J]. Nature, 2003, 426(6965):450-454.
- [14] 马琼, 石秀东, 陆阳, 等. 新型冠状病毒肺炎临床及影像学进展[J]. 中国临床医学, 2020, 27(1):23-26.
- [15] WANG S, GUO F, LIU K, et al. Endocytosis of the receptor-binding domain of SARS-CoV spike protein together with virus receptor ACE2[J]. Virus Res, 2008, 136(1-2):8-15.
- [16] 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):622-630.
- [17] LAVOIE J L, SIGMUND C D. Minireview; overview of the renin-angiotensin system-an endocrine and paracrine system[J]. Endocrinology, 2003, 144(6):2179-2183.
- [18] 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.
- [19] VICKERS C, HALES P, KAUSHIK V, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase[J]. J Biol Chem, 2002, 277(17):14838-14843.
- [20] SANTOS R A, SIMOES E SILVA A C, MARIC C, et al. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(14):8258-8263.

- [21] GURLEY S B, ALLRED A, LE T H, et al. Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice[J]. *J Clin Invest*, 2006, 116(8):2218-2225.
- [22] DER SARKISSIAN S, GROBE J L, YUAN L, et al. Cardiac overexpression of angiotensin converting enzyme 2 protects the heart from ischemia-induced pathophysiology[J]. *Hypertension*, 2008, 51(3):712-718.
- [23] RENTZSCH B, TODIRAS M, ILIESCU R, et al. Transgenic angiotensin-converting enzyme 2 overexpression in vessels of SHRSP rats reduces blood pressure and improves endothelial function [J]. *Hypertension*, 2008, 52(5):967-973.
- [24] KUBA K, IMAI Y, RAO S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8):875-879.
- [25] LAMBERT D W, YARSKI M, WARNER F J, et al. Tumor necrosis factor-alpha convertase (ADAM17) mediates regulated ectodomain shedding of the severe-acute respiratory syndrome-coronavirus (SARS-CoV) receptor, angiotensin-converting enzyme-2 (ACE2) [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(34):30113-30119.
- [26] GLOWACKA I, BERTRAM S, HERZOG P, et al. Differential downregulation of ACE2 by the spike proteins of severe acute respiratory syndrome coronavirus and human coronavirus NL63[J]. *J Virol*, 2010, 84(2):1198-1205.
- [27] HOFMANN H, GEIER M, MARZI A, et al. Susceptibility to SARS coronavirus S protein-driven infection correlates with expression of angiotensin converting enzyme 2 and infection can be blocked by soluble receptor [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2004, 319(4):1216-1221.
- [28] FERRARA J L, ABHYANKAR S, GILLILAND D G. Cytokine storm of graft-versus-host disease: a critical effector role for interleukin-1[J]. *Transplant Proc*, 1993, 25(1 Pt 2):1216-1217.
- [29] GUO X J, THOMAS P G. New fronts emerge in the influenza cytokine storm[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(5):541-550.
- [30] TISONCIK J R, KORTH M J, SIMMONS C P, et al. Into the eye of the cytokine storm[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2012, 76(1):16-32.
- [31] 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.
- [32] HUANG K J, SU I J, THERON M, et al. An interferon-gamma-related cytokine storm in SARS patients[J]. *J Med Virol*, 2005, 75(2):185-194.
- [33] LAW H K, CHEUNG C Y, NG H Y, et al. Chemokine up-regulation in SARS-coronavirus-infected, monocyte-derived human dendritic cells[J]. *Blood*, 2005, 106(7):2366-2374.
- [34] YEN Y T, LIAO F, HSIAO C H, et al. Modeling the early events of severe acute respiratory syndrome coronavirus infection in vitro[J]. *J Virol*, 2006, 80(6):2684-2693.
- [35] CHEUNG C Y, POON L L, NG I H, et al. Cytokine responses in severe acute respiratory syndrome coronavirus-infected macrophages in vitro: possible relevance to pathogenesis[J]. *J Virol*, 2005, 79(12):7819-7826.
- [36] DOSCH S F, MAHAJAN S D, COLLINS A R. SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF-kappa B pathway in human monocyte macrophages in vitro[J]. *Virus Res*, 2009, 142(1-2):19-27.
- [37] LI Y, CHEN M, CAO H, et al. Extraordinary GU-rich single-strand RNA identified from SARS coronavirus contributes an excessive innate immune response [J]. *Microbes Infect*, 2013, 15(2):88-95.
- [38] STAEDTKE V, BAI R Y, KIM K, et al. Disruption of a self-amplifying catecholamine loop reduces cytokine release syndrome[J]. *Nature*, 2018, 564(7735):273-277.
- [39] KUMAR A, THOTA V, DEE L, et al. Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum[J]. *J Exp Med*, 1996, 183(3):949-958.
- [40] WANG S, LE T Q, KURIHARA N, et al. Influenza virus-cytokine-protease cycle in the pathogenesis of vascular hyperpermeability in severe influenza[J]. *J Infect Dis*, 2010, 202(7):991-1001.
- [41] PAGE M J, BESTER J, PRETORIUS E. The inflammatory effects of TNF-alpha and complement component 3 on coagulation[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1812.
- [42] YU Y R, O'KOREN E G, HOTTEN D F, et al. A protocol for the comprehensive flow cytometric analysis of immune cells in normal and inflamed murine non-lymphoid tissues[J]. *PLoS One*, 2016, 11(3):e0150606.
- [43] YE S S, ZENG Y Y, YIN L L. Effects of salidroside on proliferation, apoptosis, phagocytosis, ROS and NO production of murine peritoneal macrophages in vitro[J]. *Xi bao yu fen zi mian yi xue za zhi*, 2011, 27(3):237-241.
- [44] MANN D L, KENT R L, PARSONS B, et al. Adrenergic effects on the biology of the adult mammalian cardiocyte[J]. *Circulation*, 1992, 85(2):790-804.
- [45] MEREDITH I T, BROUGHTON A, JENNINGS G L, et al. Evidence of a selective increase in cardiac sympathetic activity in patients with sustained ventricular arrhythmias [J]. *N Engl J Med*, 1991, 325(9):618-624.