

新型冠状病毒肺炎相关心肌损伤机制及治疗进展

尹亮 刘德敏 谷国强

【摘要】 新型冠状病毒肺炎(COVID-19)由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)引起,具有较高的传染性和致病性。COVID-19 患者除有典型呼吸系统表现外,还可出现多种心肌损伤的表现。SARS-CoV-2 可通过直接感染心肌、介导血管紧张素转化酶 2(ACE2)下调、引起细胞因子风暴以及氧供需失衡等参与心肌损伤。深入了解 COVID-19 相关心肌损伤机制,有助于临床医生寻求更加精准的治疗方法以减轻心肌损伤。

【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;心肌损伤

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.06.001

有证据表明,新型冠状病毒肺炎(COVID-19)可增加心血管疾病(CVD)的发病率和死亡率^[1-3]。本文旨在介绍 COVID-19 相关心肌损伤的机制和治疗进展。

1 COVID-19 与心肌损伤

COVID-19 患者可出现高敏肌钙蛋白(hs-cTnI)和(或)肌酸激酶(CK)、乳酸脱氢酶(LDH)的升高。COVID-19 相关心肌损伤根据发病时间主要分为两种类型。第一类继发于 COVID-19 呼吸系统症状之后,此时心脏症状往往被肺炎症状掩盖。Zhou 等^[4]研究显示 COVID-19 患者在呼吸系统症状发作后的第 4 天,非存活者的 hs-cTnI 中位数为 8.8 pg/mL,而存活者的 hs-cTnI 中位数为 2.5 pg/mL。在随访期间,存活者的 hs-cTnI 中位数没有显著变化(2.5~4.4 pg/mL),而非存活者 hs-cTnI 逐渐上升(24.7~290.6 pg/mL)。值得注意的是,hs-cTnI 的升高与其他炎性标志物如 D-二聚体(D-Dimer)、铁蛋白、白细胞介素(IL)-6、LDH 等一致,这可能反映了细胞因子风暴或继发性噬血细胞同时增多,而不仅是孤立的存在心肌损伤。第二类是 COVID-19 发病以心脏症状为著,主要出现急性心肌炎或暴发性心肌炎。Pavon

等^[5]报道了 1 例男性患者因严重胸痛和呼吸困难就诊,炎性标志物升高(hs-cTnI 263 ng/L, D-Dimer 1 210 ng/mL),肺部 CT 示典型的磨玻璃改变,心脏核磁共振示射血分数为 42%,T₂ 像示心肌水肿,前室间隔、下壁和下外侧壁的心外膜下呈晚期钆强化。通过结合患者的症状与辅助检查考虑急性心肌炎。患者在接受抗病毒治疗和机械生命支持后,射血分数和生物标志物明显恢复,随后好转出院。以上结果显示心肌损害不仅表现为心肌标志物的异常,还表现为心脏结构和功能的损伤,对于无症状感染者也需要高度重视对心肌的保护。

2 COVID-19 相关心肌损伤的机制

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(SARS-CoV-2)导致心肌损伤的机制仍未明确,但 SARS-CoV-2 可能通过直接感染心肌、介导血管紧张素转化酶 2(ACE2)下调、引起细胞因子风暴以及氧供需失衡等参与心肌损伤(见图 1)^[6]。探讨 COVID-19 相关心肌损伤的机制,将有助于降低总体死亡率。

2.1 SARS-CoV-2 的直接损伤以及 ACE2 下调

SARS-CoV-2 侵入人体后,S 棘突蛋白(S 蛋白)的 S1 亚基上表面刺突糖蛋白受体结合区与宿主细胞表面表达的 ACE2 结合。S 蛋白的构象发生改变,导致 S1 亚基脱落,S2 亚基转变为高度稳定形态,进而介导病毒与宿主细胞膜融合并进入细胞,SARS-CoV-2 在细胞内大量繁殖并最终裂解宿主细胞,导致感染患者出现广泛的肺泡损伤和急性呼吸窘迫综合征^[7]。ACE2 主要在肺组织 II 型肺泡细胞

基金项目:河北省自然科学基金精准医学联合基金重点项目(H2020206409);Chinese Cardiovascular Association-Access fund (2018-CCA-ACCESS-007)

作者单位:050000 石家庄,河北医科大学第二医院心内一科

通信作者:谷国强,E-mail:guguoqiang72@163.com

表达,这可能是病毒首先进入肺部主要的原因之一,而心肌细胞也可表达 ACE2。正常情况下,在肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)激活的情况下,ACE2 可灭活血管紧张素(Ang) II,并产生 Ang(1-7)。ACE2 还可先裂解 Ang I 产生无活性的 Ang(1-9),Ang(1-9)再通过 ACE 或其他肽酶转化为 Ang(1-7)。在 COVID-19 患者中,SARS-CoV-2 与 ACE2 受体的结合力显著增强,使心肌细胞表面 ACE2 的表达明显下调,Ang II 表达上调^[8]。Ang II 还可进一步激活心血管组织中的还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶,导致细胞氧化应激,随后通过丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和核因子 κ B 信号通路激活多种炎性细胞因子,损伤内皮细胞^[9]。正常情况下,ACE2 的活化促使 Ang(1-7)的形成,后者作用于多种受体,如 Mas 受体、血管紧张素 II 型 1 受体(AT1R)、血管紧张素 II 型 2 受体(AT2R)等。Mas 受体激活可增加内皮细胞内环磷酸腺苷,增加磷脂酰肌醇 3 激酶活性,降低 MAPK 活性,保护内皮细胞^[10]。ACE2 与病毒结合内化,导致 Ang(1-7)/Mas 保护轴失调,进一步加重细胞的炎性反应。综上所述,ACE2/Ang II/AT1 和 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴失调引起内皮细胞损伤、炎性反应和血栓形成,这可能是 SARS-CoV-2 直接导致心肺损伤的主要原因。

2.2 免疫-炎性反应失调

2.2.1 细胞因子风暴 COVID-19 患者可出现炎性因子包括 IL-1 β 、IL-1Ra、IL-2、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、纤维细胞生长因子、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、 γ 干扰素(IFN- γ)的升高,以及趋化因子包括 CCL2、CCL3、CCL5、CXCL8、CXCL9、CXCL10 的升高^[11]。细胞因子风暴会引发免疫系统对自身的强烈攻击,导致全身多器官衰竭。Wang 等^[12]发现患者感染 SARS-CoV-2 后 CD4⁺ T 细胞激活,分泌 GM-CSF 和 IL-6,GM-CSF 刺激 CD14⁺ CD16⁺ 单核细胞亚群生成,促使更多炎性细胞因子释放,最终形成细胞因子风暴。通过流式细胞仪检测和病理活检发现,SARS-CoV-2 感染的动物模型和人心内膜中都存在复杂的炎性反应。Sun 等^[13]在 SARS-CoV-2 感染的动物模型中,观察到多器官有明显的炎性细胞浸润且炎性介质增加,其中中性粒细胞和巨噬细胞(CD68⁺)数量出现明显上升,嗜酸细胞活化趋化因子、G-CSF、IFN- γ 、IL-9 和巨噬细胞炎性蛋白-1 β 等炎性细胞因子明显增加,同时还存

在肺泡间隔增厚及血管系统损伤。Escher 等^[14]对 104 例疑似心肌炎或原因不明心脏病患者的心内膜进行分析,检测到 5 例患者中存在 SARS-CoV-2 特异性基因序列,免疫组织化学检测显示这些患者的心内膜存在明显的炎性反应,其中 T 细胞、巨噬细胞、淋巴细胞、记忆性 T 细胞(CD45RO⁺)数量明显增加。因此,免疫反应失调引起的细胞因子风暴可能是引起心肌损伤的重要原因,也可能是导致多器官衰竭的重要机制。

2.2.2 补体的激活 补体系统也参与对 COVID-19 患者的免疫损伤。甘露糖结合凝集素(MBL)是一种存在于血清中的模式识别蛋白,可与 MBL 相关的丝氨酸蛋白酶-2(MASP-2)结合。MBL 通过结合病毒表面的糖分子启动补体激活的凝集素途径。SARS-CoV-2 的 N 蛋白可以与 MASP-2 相互作用,诱导 MASP-2 激活和裂解补体蛋白 C4。MBL、MASP-2、C3、C4 裂解产物(C4a、C4d)和 C5b-9 形成的膜攻击复合物可能造成心肌损伤^[15]。由此可见,补体激活加剧了心肌细胞的免疫反应并最终造成严重的心肌损伤。

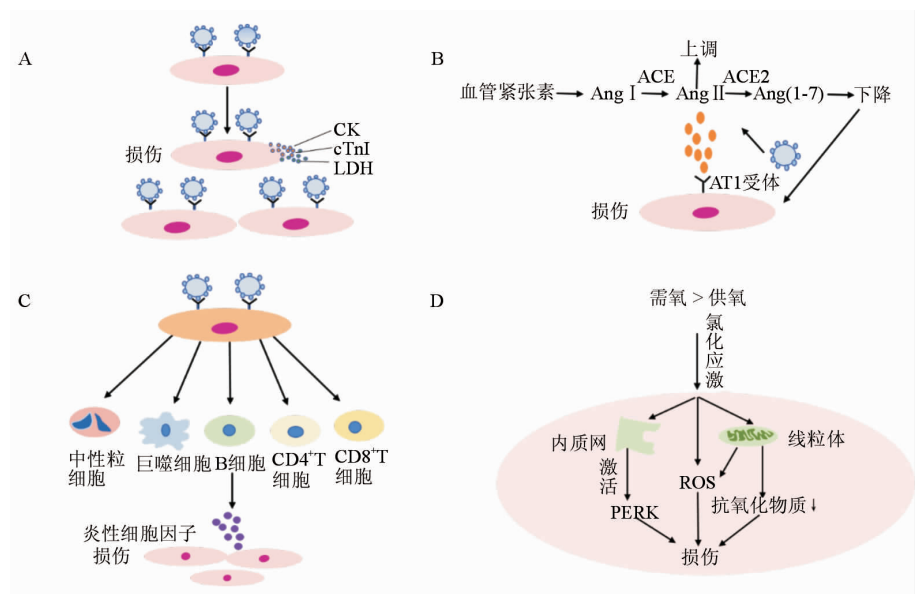
2.2.3 淋巴细胞数量下降 Wang 等^[16]研究发现淋巴细胞减少症在 COVID-19 患者中较为常见,表明在 SARS-CoV-2 感染过程中免疫系统严重受损。COVID-19 患者的 CD4⁺ T 细胞、CD8⁺ T 细胞、B 细胞和 NK 细胞都出现数量下降。淋巴细胞减少可能是由病毒或炎性因子介导的免疫损伤间接引起的,但也可能是循环淋巴细胞渗出进入肺组织中而导致数量减少。B 细胞、T 细胞(尤其是 CD8⁺ T 细胞)的数量下降和 CD4⁺ T 细胞/CD8⁺ T 细胞比值升高是临床疗效不佳的独立预测因子。淋巴细胞数量失调可能导致 SARS-CoV-2 逃避机体免疫攻击和清除。

2.3 氧供需失衡

氧供需失衡可明显加重 SARS-CoV-2 感染患者心肌损伤。肺部病理表明,SARS-CoV-2 感染患者由于肺部大量渗出而出现低氧血症或呼吸衰竭。此外,COVID-19 患者往往会出现全身症状,发热可导致患者氧需求增加,进一步加剧氧供需不平衡。氧供需不平衡引起的线粒体损伤和氧化应激是病毒感染导致心脏损伤的重要病理生理机制^[17]。在氧化应激反应中,活性氧(ROS)的大量产生促进中性粒细胞外杀菌网络(NET)形成并抑制免疫系统中 T 细胞功能,最终导致 COVID-19 严重的局部或全身组织损伤。缺氧条件下心肌细胞中线粒体的结构和功能失调,抗氧化剂生成减少,ROS 增加,从

而诱发心肌损伤^[18]。研究发现维生素 D 缺乏可能与 SARS-CoV-2 感染风险增加有关。维生素 D 可以维持线粒体功能稳定,从而改善氧化应激和促炎状态,减少细胞因子的产生。反之,维生素 D 缺乏可能会引起线粒体功能障碍,加重氧化应激^[19]。另

外,低氧诱导的内质网应激通过激活蛋白激酶 R 样内质网激酶/激活转录因子 4/CCAAT 增强子结合蛋白(PERK/ATF4/CHOP)途径促使凋亡因子增加,从而诱导心肌细胞凋亡与心肌损伤^[20]。



注:A 为 SARS-CoV-2 的直接损伤;B 为 SARS-CoV-2 介导 ACE2 水平下降;C 为 SARS-CoV-2 引起免疫-炎症反应失调;D 为氧供需失衡相关的损伤

图 1 SARS-CoV-2 致心肌损伤的潜在机制(来自于参考文献^[6])

3 COVID-19 相关心肌损伤的治疗

3.1 抗病毒药物

瑞德西韦可作为核苷酸类似物阻断 RNA 复制,是一种广谱抗病毒药物。该药物最初用于治疗埃博拉病毒,已被证明在体外具有抗 SARS-CoV-2 活性。迄今为止,证明瑞德西韦在 COVID-19 中有效的唯一临床证据是 Dubert 等^[21]的病例报告。洛匹那韦和利托那韦是人类免疫缺陷病毒蛋白酶抑制剂,已被证明有体外抗 SARS-CoV-2 作用,且可降低非人类灵长类动物感染中东呼吸综合征冠状病毒(MERS-CoV)的病毒载量^[22]。利巴韦林在一项感染 MERS-CoV 的恒河猴的临床前研究中显示出相似的治疗潜力,但这些发现尚未应用于临床^[23]。氯喹和羟氯喹在体外对 SARS-CoV-2 均有抑制作用,可提高细胞核内 pH 值,从而阻断 SARS-CoV-2 这种 pH 依赖性病毒的复制,并且通过干扰病毒侵入受体的糖基化阻止病毒感染^[24]。

3.2 血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂

血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素

受体阻滞剂(ARB)通过抑制 RAAS/AngII/AT1 轴,使 AngI 和 AngII 代谢产物转移到 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴。ACEI 可减少 AngI 向 AngII 的转化,并且通过脑啡肽酶将 AngI 转移到 Ang(1-7)轴。ARB 也会增加 Ang(1-7)水平,但与 ACEI 相比,ARB 引起的 Ang(1-7)增幅较小^[10]。一项评估 COVID-19 合并高血压住院患者 ACEI/ARB 疗效的回顾性研究发现,使用 ACEI/ARB 的患者比不使用 ACEI/ARB 的患者全因死亡率更低,调整后的全因死亡率风险比为 0.42。与其他降压药相比,使用 ACEI/ARB 的患者全因死亡率风险比降低 0.3^[25]。然而 ACEI/ARB 在 SARS-CoV-2 感染中可能具有双重作用。由于长期口服 ACEI/ARB 可能会导致 ACE2 过度表达,增加感染 SARS-CoV-2 的风险。而一旦感染确定,停用这类药物可能会消除 ACE2/Ang(1-7)/Mas 轴的保护作用,未来需要更多的前瞻性研究来明确 ACEI/ARB 的作用。

3.3 针对 SARS-CoV-2 引起免疫-炎症反应失调的相关治疗

病毒引起不可控制的免疫反应和细胞因子风

暴是 COVID-19 致死的原因。糖皮质激素具有抑制炎症反应的作用,在《Nature》中发表的 RECOVERY 研究^[26]纳入 2 100 例 COVID-19 患者以评估地塞米松的疗效,结果显示地塞米松能够使具有严重并发症的 COVID-19 患者死亡率降低 1/3。而《Lancet》发表的一篇综述显示,无论随机试验、荟萃分析还是病例对照研究,应用糖皮质激素均无法使 SARS-CoV-2 感染患者获益^[27]。对于糖皮质激素所发挥的治疗作用,仍需谨慎对待。

免疫球蛋白主要通过中和病毒和免疫调节发挥作用。收集痊愈患者血清,筛选中和 SARS-CoV-2 病毒的抗体,通过被动抗体疗法治疗重症患者,可减缓疾病进展,患者早期应用获益可能更大^[28]。Shen 等^[29]将 5 例恢复期患者血浆输入重症 COVID-19 患者,发现可明显改善患者的临床预后,但样本量过少,尚缺乏前瞻性临床试验验证。静脉注射免疫球蛋白(IVIG)疗法主要依赖健康供体的多克隆抗体。IVIG 通过免疫调节抑制 SARS-CoV-2 导致的细胞因子风暴,抑制过度的炎症反应,减轻患者症状。托珠单抗是用于治疗类风湿性关节炎的 IL-6 受体拮抗剂。Klopfenstein 等^[30]发现加用托珠单抗可降低 COVID-19 患者的重症监护室(ICU)入住率和死亡率。

中医中药在改善 COVID-19 症状,降低 COVID-19 恶化、死亡率和复发率方面发挥重大作用。在我国,有 91.5% 的 COVID-19 患者接受了中西医结合的治疗,在所有感染阶段都取得了良好的效果。中药治疗 COVID-19 的具体机制仍未完全阐明,一方面可能通过多种途径调节病毒感染引起的 ACE2 功能障碍;另一方面可能通过抑制炎症细胞因子和调节免疫反应治疗原发病^[31]。Hu 等^[32]通过一项前瞻性多中心随机对照试验发现莲花清瘟胶囊可以提高 COVID-19 患者临床症状缓解率,缩短临床症状和异常胸部影像的恢复时间,但后续需要更多双盲临床试验和更长的随访时间进一步评估其疗效。

3.4 氧供需失衡的相关治疗

人工通气和抗氧化剂的使用能及时纠正机体缺氧状态,改善氧供需失衡,减轻心肌损伤。重症、危重症 COVID-19 患者在外周血氧饱和度 $<92\%$ 时,建议给氧治疗。合并低氧性呼吸衰竭的成人患者,建议使用高流量吸氧,并且密切监测和短期反复评估呼吸衰竭情况,必要时行机械通气治疗。对于采用优化通气

和抢救性治疗后依然存在顽固性低氧血症的患者,推荐使用静脉-静脉体外膜肺氧合^[33]。及时的氧气治疗可避免氧供需失衡带来的心肌损伤。同时,抑制氧供需失衡导致的氧化应激是潜在的治疗手段。维生素 D 可能通过稳定线粒体功能发挥抗氧化作用,但目前尚无预防 COVID-19 的维生素 D 的确切推荐剂量。研究表明预防呼吸道感染时一般将维生素 D 体内浓度提高到 40~60 ng/mL 以上^[34]。另外一些抗氧化剂,如用于粘液溶解和治疗支气管炎的 N-乙酰半胱氨酸能提高 COVID-19 患者 T 细胞的存活能力和功能,防止 NET 的形成。维生素 C 除了可作为抗氧化剂,还可影响表观遗传调节,促进凋亡的巨噬细胞和中性粒细胞从感染部位清除^[18]。

综上所述,COVID-19 合并 CVD 较为常见,SARS-CoV-2 感染导致的心肌损伤与病情进展和预后密切相关。临床上 COVID-19 合并心肌损伤的诊断不能只依赖心肌标志物,还要结合心电图、影像学检查等。在 COVID-19 治疗过程中,应积极评估心脏功能,密切关注心肌损伤患者,给予早期有效的临床干预,对于 COVID-19 患者心肌损伤机制的深入了解,将有助于寻求更加精准的治疗方法以减轻心肌损伤。

参 考 文 献

- [1] Atzrodt CL, Maknoja I, Mccarthy R, et al. A guide to COVID-19: a global pandemic caused by the novel coronavirus SARS-CoV-2[J]. FEBS J, 2020, 287(17):3633-3650.
- [2] 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.
- [3] Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and cardiovascular disease[J]. Circulation, 2020, 141(20):1648-1655.
- [4] 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(1229):1054-1062.
- [5] Pavon AG, Meier D, Samin D, et al. First documentation of persistent SARS-Cov-2 infection persenting with late acute severe myocarditis[J]. Can J Cardio, 2020, 36(8):1326. e5-1326. e7.
- [6] Yang Y, Xiao Z, Ye K, et al. SARS-CoV-2: characteristics and current advances in research[J]. Virol J, 2020, 17(1):117.
- [7] Benton DJ, Wrobel AG, Xu P, et al. Receptor binding and priming of the spike protein of SARS-CoV-2 for membrane fusion[J]. Nature, 2020, 588(7837):327-330.
- [8] Deng J, Wang DX, Deng W, et al. The effect of endogenous angiotensin II on alveolar fluid clearance in rats with acute

- lung injury[J]. Can Respir J, 2012, 19(5):311-318.
- [9] Nguyen Dinh CA, Montezano AC, Burger D, et al. Angiotensin II, NADPH oxidase, and redox signaling in the vasculature[J]. Antioxid Redox Signal, 2013, 19(10):1110-1120.
- [10] Arendse LB, Danser A, Poglitsch M, et al. Novel therapeutic approaches targeting the renin-angiotensin system and associated peptides in hypertension and heart failure[J]. Pharmacol Rev, 2019, 71(4):539-570.
- [11] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395(1223):497-506.
- [12] 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):1061-1069.
- [13] Sun SH, Chen Q, Gu HJ, et al. A mouse model of SARS-CoV-2 infection and pathogenesis [J]. Cell Host Microbe, 2020, 28(1):124-133.
- [14] Escher F, Pietsch H, Aleshcheva G, et al. Detection of viral SARS-CoV-2 genomes and histopathological changes in endomyocardial biopsies[J]. ESC Heart Fail, 2020, 7(5):2440-2447.
- [15] Mckechnie JL, Blish CA. The innate immune system; fighting on the front lines or fanning the flames of COVID-19? [J]. Cell Host Microbe, 2020, 27(6):863-869.
- [16] Wang F, Nie J, Wang H, et al. Characteristics of peripheral lymphocyte subset alteration in COVID-19 pneumonia[J]. J Infect Dis, 2020, 221(11):1762-1769.
- [17] Chigusa S, Moroi T, Shoji Y. State-of-the-art calculation of the decay rate of electroweak vacuum in the standard model [J]. Phys Rev Lett, 2017, 119(21):211801.
- [18] Schönrich G, Raftery MJ, Samstag Y. Devilishly radical NETwork in COVID-19; oxidative stress, neutrophil extracellular traps (NETs), and T cell suppression[J]. Adv Biol Regul, 2020, 77:100741.
- [19] de Las Heras N, Martín GV, Ferder L, et al. Implications of oxidative stress and potential role of mitochondrial dysfunction in COVID-19; therapeutic effects of vitamin D [J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(9):897.
- [20] Durante W. Targeting endoplasmic reticulum stress in hypoxia-induced cardiac injury[J]. Vascu Pharmacol, 2016, 83:1-3.
- [21] Dubert M, Visseaux B, Isernia V, et al. Case report study of the first five COVID-19 patients treated with remdesivir in France[J]. Int J Infect Dis, 2020, 98:290-293.
- [22] Li G, De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV)[J]. Nat Rev Drug Discov, 2020, 19(3):149-150.
- [23] Falzarano D, de Wit E, Rasmussen AL, et al. Treatment with interferon-α2b and ribavirin improves outcome in MERS-CoV-infected rhesus macaques[J]. Nat Med, 2013, 19(10):1313-1317.
- [24] 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.
- [25] Zhang P, Zhu L, Cai J, et al. Association of inpatient use of Angiotensin-Converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers with mortality among patients with hypertension hospitalized with COVID-19 [J]. Circ Res, 2020, 126(12):1671-1681.
- [26] Ledford H. Coronavirus breakthrough:dexamethasone is first drug shown to save lives[J]. Nature, 2020, 582(7813):469.
- [27] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury [J]. Lancet, 2020, 395(10223):473-475.
- [28] Casadevall A, Pirofski LA. The convalescent sera option for containing COVID-19[J]. J Clin Invest, 2020, 130(4):1545-1548.
- [29] Shen C, Wang ZQ, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma[J]. JAMA, 2020, 323(16):1582-1589.
- [30] Klopfenstein T, Zayet S, Lohse A, et al. Tocilizumab therapy reduced intensive care unit admissions and/or mortality in COVID-19 patients[J]. Med Mal Infect, 2020, 50(5):397-400.
- [31] Luo L, Jiang J, Wang C, et al. Analysis on herbal medicines utilized for treatment of COVID-19[J]. Acta Pharm Sin B, 2020, 10(7):1192-1204.
- [32] Hu K, Guan WJ, Bi Y, et al. Efficacy and safety of Lianhuaqingwen capsules, a repurposed Chinese herb, in patients with coronavirus disease 2019: a multicenter, prospective, randomized controlled trial[J]. Phytomedicine, 2021, 85:153242.
- [33] Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, et al. Surviving sepsis campaign: guidelines on the management of critically ill adults with coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. Crit Care Med, 2020, 48(6):e440-e469.
- [34] Grant WB, Lahore H, McDonnell SL, et al. Evidence that vitamin D supplementation could reduce risk of influenza and COVID-19 infections and deaths[J]. Nutrients, 2020, 12(4):988.

(收稿:2021-01-04 修回:2021-07-08)

(本文编辑:胡晓静)