

新型冠状病毒肺炎心肌损伤临床病理与影像学研究进展*

袁梅^{1,2} 刘佳^{1,2} 史河水^{1,2}

[摘要] 由新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)严重威胁人类健康。随着确诊病例数增加和研究深入,发现 COVID-19 主要侵犯呼吸系统,还可累及心肌及其他重要脏器。本文对 COVID-19 相关心肌损伤的病理生理学机制、临床特征、影像学评估等进行综述,以期对 COVID-19 患者心肌损伤的早期诊治及预后评估提供帮助。

[关键词] 新型冠状病毒肺炎;心肌损伤;病理生理学机制;临床特征;影像学评估

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.02.003

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** A

Research progress in clinical pathology and imaging of coronavirus disease 2019-associated myocardial injury

YUAN Mei^{1,2} LIU Jia^{1,2} SHI Heshui^{1,2}

(¹Department of Radiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, 430022, China;²Hubei Province Key Laboratory of Molecular Imaging)

Corresponding author: SHI Heshui, E-mail: heshuishi@hust.edu.cn

Summary Coronavirus disease 2019(COVID-19), caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), has posed a great threat to human health. With increase in the number of confirmed cases and gradual deepening of researches, people have found that COVID-19 can cause myocardial injury in addition to mainly affecting the respiratory system. This article will review recent progress in pathophysiological mechanisms, clinical features and imaging evaluation of COVID-19-associated myocardial injury, in order to provide help for early diagnosis and treatment, as well as prognosis evaluation.

Key words coronavirus disease 2019(COVID-19); myocardial injury; pathophysiological mechanism; clinical feature; imaging evaluation

新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19,简称新冠肺炎)是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)引起的疾病。SARS-CoV-2 通过其结构蛋白——棘突蛋白(S 蛋白)与靶细胞表面受体血管紧张素转换酶 2(ACE2)结合进入细胞引起损伤。COVID-19 以肺炎表现为主,7%~12%的患者存在心肌损伤^[1-2]。因此,了解 COVID-19 相关心肌损伤的病理生理学机制、临床特征及影像学评估,有助于患者及时诊治并改善预后。

1 COVID-19 心肌损伤的病理生理学机制

1.1 病毒直接损伤心肌

超过 7.5%的心肌细胞 ACE2 表达阳性^[3],可能直接介导 SARS-CoV-2 进入心肌细胞。COV-

ID-19 患者心内膜活检标本显示心肌炎与存在于心肌间质细胞及巨噬细胞中的冠状病毒颗粒^[4],佐证病毒直接损伤心肌。既往研究发现,嗜心性病毒进入心肌细胞,以及随后的先天免疫反应可以直接损伤细胞,导致局限性或弥漫性心肌坏死,进而引起心脏收缩功能障碍和相应的临床症状^[5]。

1.2 ACE2 下调与微循环障碍

严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)可以通过诱导 ACE2 内化和脱落引起该受体下调^[6],由于 SARS-CoV-2 和 SARS-CoV 的 S 蛋白中同一性的氨基酸达 76%,并且显示出相似的受体结合模块^[7],因此 SARS-CoV-2 也可能有类似机制。ACE2 可以催化血管紧张素 II 转化为血管紧张素 1~7,其下调致血管紧张素 1~7 减少,后者可抑制血管平滑肌细胞和心脏成纤维细胞增殖^[8-9]。同时,ACE2 对 ACE1 有反向调节作用,而 ACE1 将血管紧张素 I 水解为血管紧张素 II 并使血管扩张剂缓激肽失活。因此,ACE2 下调也可导致肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增强,使机体处于血栓前状态。血栓前状态在 COVID-19 死亡患者中

*基金项目:国家自然科学基金面上项目(No:82071921)

¹华中科技大学同济医学院附属协和医院放射科(武汉,430022)

²分子影像湖北省重点实验室

通信作者:史河水;E-mail:heshuishi@hust.edu.cn

很常见,可导致静脉血栓形成、急性心肌梗死甚至弥散性血管内凝血(DIC)。已有尸检发现2例COVID-19患者心脏静脉血栓形成,其中1例存在心肌内静脉血栓^[10]。另一项研究发现71.4%(15/21)的COVID-19死亡患者存在DIC^[11]。DIC与冠状动脉血栓形成、心肌局灶性坏死和严重心功能不全有关。此外,病毒直接入侵内皮细胞或补体活化可能导致内皮炎症和内皮功能障碍,也会导致心肌微血栓形成与微循环障碍^[12]。

1.3 免疫反应失调与细胞因子风暴

SARS患者中过度激活的先天免疫反应表现为干扰素强烈表达,刺激产生高浓度趋化因子和免疫球蛋白产物,可能阻碍有效的适应性免疫应答,导致心肌功能障碍^[13],COVID-19可能存在类似机制。此外,在COVID-19患者中,辅助T细胞(Th)1和Th2的失衡可以引起细胞因子风暴,进而导致心肌损伤^[14]。Huang等^[14]发现,COVID-19患者血浆中白细胞介素(IL)-1 β 、IL-2、IL-7、IL-10、粒细胞集落刺激因子、干扰素 γ 诱导蛋白-10、单核细胞趋化蛋白-1及巨噬细胞炎性蛋白-1 α 等浓度升高,且血浆肌钙蛋白T(TnT)水平与高敏C反应蛋白(hs-CRP)水平呈显著正相关,表明心肌损伤可能与炎症反应密切相关。COVID-19患者尸检显示心肌存在巨噬细胞浸润,而活化的巨噬细胞可以产生肿瘤坏死因子- α (TNF- α),进而引起一系列的促炎因子释放,造成严重的心肌损伤。此外,病毒感染引起的ACE2下调会激活TACE/ADAM-17信号通路,致TNF- α 的释放增加^[13]。

1.4 其他可能导致心肌损伤的机制

部分用于治疗COVID-19的药物,如洛匹那韦和利托那韦,可致QTc和PR间期延长,特别是对于基线QT间期延长或服用可能导致QTc间期延长药物的患者。此外,严重的呼吸道病毒感染可导致缺氧和血管收缩,心肌供氧减少;而全身感染和发热增加了周围组织及器官代谢需求,心肌代谢需求增加和储备减少之间的失衡可加剧心肌损伤。缺氧还可诱导细胞内钙过多导致心肌细胞凋亡^[15]。此外,Zhao等^[16]揭示了SARS是如何通过Smad(drosophila mothers against decapentaplegic)途径激活转化生长因子- β 信号诱导肺纤维化的,这也是心肌间质纤维化发展的共同途径,可能是COVID-19心肌损伤的一种机制。

1.5 儿童和青少年心肌损伤与冠状动脉病变的病理生理学机制

儿童和青少年感染SARS-CoV-2后可出现多系统炎症综合征(multi-system inflammatory syndrome, MIS-C)。MIS-C一般出现在成人COVID-19“第一个高峰”后数周,大多数患者鼻咽和(或)粪便拭子SARS-CoV-2核酸阴性,血清抗SARS-

CoV-2 IgG抗体阳性。一方面,由于血清转换(即血清中抗体从不能到能检测到的转换点)发生在感染后14d左右,提示感染后免疫反应,可能与较低的病毒载量有关^[17]。另一方面,疾病早期病毒不受抑制的复制会导致细胞死亡,病毒和细胞内成分被释放到细胞外,同时激活补体系统,免疫细胞重新聚集到感染部位,由局部炎症进展为全身炎症反应^[18]。上述两种机制共同引发高炎症反应,导致儿童和青少年患者出现心肌损伤及心功能障碍。MIS-C患者出现冠状动脉扩张/动脉瘤的发病机制可能与川崎病(KD)类似。KD急性期,单核/巨噬细胞释放大量细胞因子,导致冠状动脉血管内皮损伤及冠状动脉炎。在这些细胞因子中,TNF- α 可以上调基质金属蛋白酶(MMP)家族成员的表达和活性,而MMP能够清除以弹性蛋白为主的细胞外基质。弹性蛋白对血管壁的结构完整性至关重要,其分解可以导致血管壁破坏,表现为冠状动脉扩张/动脉瘤^[19]。

2 COVID-19患者心肌损伤的临床特征

2.1 临床表现

COVID-19心肌损伤在各年龄段患者均可发生,以老年人和合并基础疾病的患者多见。临床表现轻重不一,轻者可表现为心悸、胸闷和胸痛等,重者则以起病急骤、进展迅速的心律失常、心力衰竭,甚至心源性休克及心脏骤停为特点,可伴有呼吸衰竭和肝肾功能衰竭。

一项包含138例COVID-19患者的研究显示^[1],与心肌损伤总体发生率(7.2%)相比,ICU患者发生急性心肌损伤概率更高(22.2%),且其心肌损伤生物标志物水平显著高于非ICU患者[超敏肌钙蛋白I(hs-cTnI)11.0 pg/mL:5.1 pg/mL, $P=0.004$]。此外,187例COVID-19患者的回顾性研究发现,一方面,有心血管病史的患者比无心血管病史患者更易发生心肌损伤(54.5%:13.2%);另一方面,相比无心肌损伤患者,合并心肌损伤患者行无创通气(46.3%:3.9%, $P<0.001$)和有创机械通气比例更高(22.0%:4.2%, $P<0.001$),病死率也更高(51.2%:4.5%, $P<0.001$)^[20]。另一项荟萃分析显示,8%~12%的COVID-19住院患者存在心肌肌钙蛋白I(cTnI)值异常,其升高程度与严重并发症和不良预后相关^[2]。

在儿童和青少年中,SARS-CoV-2感染表现出另外的特征——高炎性休克、心功能障碍及多器官受累。儿童和青少年MIS-C常见症状为持续发热、非化脓性结膜炎、多形性红斑、口腔黏膜充血、外周性水肿以及明显的胃肠道症状,与KD临床表现相似。这些患者经常合并严重心肌损伤,相应的cTn、脑钠肽(BNP)或氨基末端脑钠肽前体(NT-

proBNP)水平升高,6%~24%的患者出现冠状动脉扩张/动脉瘤,大多数为轻度冠状动脉扩张,少数表现为大型和巨大冠状动脉瘤,若冠状动脉瘤进展,可引发冠状动脉内膜破裂^[21]。

2.2 实验室指标

反映心肌应激和损伤的心肌源性生物标志物有cTn和BNP(或NT-proBNP),在COVID-19中均有较好的预测预后作用^[20]。陈晨等^[22]发现,NT-proBNP和cTnI升高是心肌损伤的标志,与患者病情严重程度(重症和危重症)显著相关。一般将心肌损伤定义为hs-cTn高于健康人群第99百分位数参考值上限,或有新出现的心电图或超声心动图异常。COVID-19患者hs-cTn水平升高与疾病严重程度和病死率相关^[15]。而BNP(或NT-proBNP)水平显著升高通常提示心功能严重受损,是诊断心功能不全、评估严重程度及判断病情发展与转归的重要指标。

2.3 心电图表现

COVID-19患者心电图异常多表现为心律失常,如窦性心动过速,可伴有ST段抬高或压低。此外,还可出现房性或室性期前收缩、阵发性室上性心动过速、非阵发性室性心动过速、心房扑动和心房颤动。新发房室或束支传导阻滞提示预后不良,肢体导联低电压提示心肌受损广泛且严重,出现恶性心律失常时应持续心电监测^[23]。

3 COVID-19心肌损伤的影像学评估

3.1 超声心动图

超声心动图易于获得,方便床旁严密监护患者,是评估心脏结构和血流动力学的重要工具。心肌损伤的COVID-19患者中,65%的经胸超声心动图(TTE)提示心脏结构异常^[24]。Inciardi等^[25]报告了1例经心脏磁共振(CMR)证实为急性心肌炎的COVID-19患者,其TTE显示心室壁增厚,心肌回声弥漫性增强,左室运动功能弥漫性减退,左室射血分数(LVEF)明显降低。TTE显示局限性室壁运动异常,常提示冠状动脉病变引起的急性冠状动脉综合征。一组28例合并ST段抬高型心肌梗死COVID-19患者的研究发现^[26],82.1%患者TTE发现局部室壁运动异常。此外,组织多普勒成像可以评估左室收缩/舒张功能、充盈压以及右室大小和功能,可用于机械通气治疗的COVID-19患者的非侵入性监测^[27]。超声斑点追踪技术既能检测心肌水肿,又能早期发现心力衰竭患者的心肌损伤(通常与左室充盈压升高有关)^[28-29]。Stöbe等^[30]利用斑点追踪技术在3例COVID-19恢复者中观察到异常的左室形变模式,表明心肌损伤尚未完全恢复。对于儿童和青少年MIS-C患者,超声心动图观察到扩张的冠状动脉和冠状动脉瘤,根据美国心脏学会(AHA)2017年发布的指南,其Z值

评分标准分别为 $2.0 \leq Z < 2.5$ 和 $Z \geq 2.5$ 。

3.2 CMR

COVID-19暴发期间,考虑到CMR可能增加患者及医护人员暴露风险,较少应用。CMR是量化心室功能、容积和质量的无创金标准,且T1 mapping、T2 mapping、细胞外间隙(ECV)及延迟钆增强(LGE)等组织特征定量技术可提高CMR诊断心肌损伤的准确性。原始T1值对细胞内外自由水含量变化以及急性炎症、血管扩张和充血时弛豫时间的增加非常敏感;T2 mapping技术可以准确定量检测心肌水肿区域,而不受定性T2WI的限制;ECV值反映心肌重塑,可以评估心肌弥漫性纤维化和炎症;LGE可以检测心肌局灶性纤维化^[31-33]。因此,对于疑似心肌受累的COVID-19患者,CMR能够评估心肌损伤的存在、程度及预后。1例心肌损伤的COVID-19患者行CMR检查显示^[25],心室壁厚度增加,弥漫性双心室运动减退(以心尖段为著)以及左室功能明显减低(LVEF 35%),T2 STIR序列和T2 mapping序列显示双心室心肌明显水肿,且存在明显LGE。另1例出现心脏症状的COVID-19患者CMR检查显示^[34],左心室侧壁、下壁心肌LGE及心内膜下水肿。这些研究中的阳性CMR征象与急性心肌炎表现相似。一项研究纳入了26例报告有心脏症状的COVID-19恢复者^[35],15例(58%)存在异常CMR表现,其中14例(54%)存在心肌水肿(多位于室间隔、前壁、前侧壁和下壁的底部和中段),8例(31%)出现LGE;与CMR阴性的COVID-19恢复者和健康对照组相比,CMR阳性组的T1值、T2值和ECV值显著升高,提示心肌损伤(心肌水肿或纤维化)在COVID-19恢复后仍持续存在。

3.3 心脏CT

心脏CT可以通过延迟增强扫描来识别心肌坏死或纤维化,区分心肌梗死和应激性心肌病(心肌无延迟强化)、诊断急性心肌炎以及检测典型非缺血性心肌瘢痕,对冠状动脉非阻塞型心肌梗死患者有应用价值^[36]。然而心脏CT在检测心肌水肿方面作用有限。

3.4 核医学心脏显像

核医学心脏显像涵盖了几种非侵入性成像方式,可用于心肌灌注和活性评估,诊断感染性心内膜炎、心脏结节病和淀粉样变性。但在疫情期间,优先选用其他方式来安全地评估这些疾病。因此,为了减少医护人员的暴露风险,核医学心脏显像仅用于可能做出诊断或诊断直接影响治疗方案的具体的适应证(如怀疑有人工瓣膜或心内装置导致的感染性心内膜炎),且其他成像方式无法替代时。

3.5 有创冠状动脉造影术

对于COVID-19患者,有创冠状动脉造影术仅

限于血流动力学不稳定的患者,包括急性心肌梗死、心肌炎、心源性休克和心脏骤停。在这些病例中,侵入性策略是确保诊断和介入治疗的关键。

4 COVID-19 相关心肌损伤的治疗和随访

抗病毒药物洛匹那韦和利托那韦在体外试验中具有抗 SARS-CoV 活性,瑞德西韦在体外试验中也表现出显著的抗 SARS-CoV-2 活性^[37],能通过抑制病毒复制减轻心肌损伤。免疫抑制治疗可以抑制细胞因子风暴对心血管系统的不利影响,IL-6 抑制剂如 Kevzara、司妥昔单抗和托珠单抗,对急性冠状动脉综合征和重症 COVID-19 者有潜在的治疗作用。5 例 COVID-19 危重症者接受含有 SARS-CoV-2 特异性抗体 IgG 的恢复期血浆治疗后临床状况得到改善,提示特异性抗体治疗可能对 COVID-19 患者有益^[38]。由于 COVID-19 患者动静脉血栓栓塞发生率高,预防性抗凝可首选低分子肝素。有心肌受累或冠状动脉扩张证据的 MIS-C 患者也可能受益于抗血小板治疗和预防性抗凝治疗。当 COVID-19 患者因急性心肌梗死、急性心力衰竭、恶性心律失常以及心源性休克等造成血流动力学不稳定时,除合理应用糖皮质激素和免疫球蛋白,还应考虑主动脉内球囊反搏或静脉-动脉体外膜氧合。存在心肌损伤的 COVID-19 患者应在恢复期 3~6 个月内停止竞技运动,直至 CMR 显示心肌炎症缓解或 cTn 恢复正常。

COVID-19 可能对心血管系统具有较长时间的影响,一些 COVID-19 患者在恢复后仍存在心血管后遗症。一项单中心纵向研究发现^[39],13% (70/538) 的 COVID-19 幸存者在出院 3 个月后有心血管后遗症,其中最常见的是静息心率增加,4.8% (26/538) 患者偶发心悸,7 例患者在感染 SARS-CoV-2 后发现高血压。在并发心肌损伤的 COVID-19 恢复者中,CMR 的异常征象(如心肌 T1 值、T2 值升高,存在 LGE)也很常见,尽管他们的心功能大致正常^[40]。一项 100 例 COVID-19 恢复者的队列研究中^[41],CMR 显示 78% 的患者有心血管受累证据,60% 的患者有持续心肌炎症的证据,且心血管受累与患者既往身体条件、COVID-19 症状的严重程度及病程、COVID-19 确诊时间以及是否存在心脏症状无关。

5 小结

COVID-19 相关的心肌损伤可导致患者预后不良,其确切机制尚未明了,可能与病毒直接损伤心肌、ACE2 下调及微循环障碍、免疫反应失调及细胞因子风暴等机制有关。心肌酶谱和心肌损伤标志物升高受许多因素的影响,仅依赖心肌损伤标志物的异常尚不能准确诊断心肌损伤,仍应结合心电图及影像学等手段综合评估判断。后续还需要通过长期随访来监测和改善患者的预后。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Lippi G, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F. Cardiac troponin I in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): evidence from a meta-analysis [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020,63(3):390-391.
- [3] Zou X, Chen K, Zou J, et al. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection [J]. *Front Med*, 2020,14(2):185-192.
- [4] 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.
- [5] Cooper LT Jr. Myocarditis [J]. *N Engl J Med*, 2009,360(15):1526-1538.
- [6] Jia HP, Look DC, Tan P, et al. Ectodomain shedding of angiotensin converting enzyme 2 in human airway epithelia [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2009,297(1):L84-96.
- [7] Jaimes JA, Andre NM, Chappie JS, et al. Phylogenetic analysis and structural modeling of SARS-CoV-2 spike protein reveals an evolutionary distinct and proteolytically sensitive activation loop [J]. *J Mol Biol*, 2020,432(10):3309-3325.
- [8] Freeman EJ, Chisolm GM, Ferrario CM, et al. Angiotensin-(1-7) inhibits vascular smooth muscle cell growth [J]. *Hypertension*, 1996,28(1):104-108.
- [9] McCollum LT, Gallagher PE, Tallant EA. Angiotensin-(1-7) abrogates mitogen-stimulated proliferation of cardiac fibroblasts [J]. *Peptides*, 2012,34(2):380-388.
- [10] Rapkiewicz AV, Mai X, Carsons SE, et al. Megakaryocytes and platelet-fibrin thrombi characterize multi-organ thrombosis at autopsy in COVID-19: a case series [J]. *EClinicalMedicine*, 2020,24:100434.
- [11] Tang N, Li D, Wang X, et al. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [J]. *J Thromb Haemost*, 2020,18(4):844-847.
- [12] Escher R, Breakey N, Lammle B. Severe COVID-19 infection associated with endothelial activation [J]. *Thromb Res*, 2020,190:62.
- [13] Cameron MJ, Ran L, Xu L, et al. Interferon-mediated immunopathological events are associated with atypical innate and adaptive immune responses in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *J Virol*, 2007,81(16):8692-8706.
- [14] 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.

- [15] Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5):259-260.
- [16] Zhao X, Nicholls JM, Chen YG. Severe acute respiratory syndrome-associated coronavirus nucleocapsid protein interacts with Smad3 and modulates transforming growth factor-beta signaling[J]. *J Biol Chem*, 2008, 283(6):3272-3280.
- [17] Belhadjer Z, Meot M, Bajolle F, et al. Acute heart failure in multisystem inflammatory syndrome in children (MIS-C) in the context of global SARS-CoV-2 pandemic[J]. *Circulation*, 2020, 142(5):429-436.
- [18] Hedrich CM. COVID-19-considerations for the paediatric rheumatologist [J]. *Clin Immunol*, 2020, 214: 108420.
- [19] Barbour JR, Spinale FG, Ikonomidis JS. Proteinase systems and thoracic aortic aneurysm progression[J]. *J Surg Res*, 2007, 139(2):292-307.
- [20] 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.
- [21] Sperotto F, Friedman KG, Son MBF, et al. Cardiac manifestations in SARS-CoV-2-associated multisystem inflammatory syndrome in children: a comprehensive review and proposed clinical approach[J]. *Eur J Pediatr*, 2020, Aug 15. DOI: 10.1007/s00431-020-03766-6.
- [22] 陈晨, 陈琛, 严江涛, 等. 新型冠状病毒肺炎危重症患者心肌损伤及患有心血管基础疾病的情况分析[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(7):567-571.
- [23] Kang Y, Chen T, Mui D, et al. Cardiovascular manifestations and treatment considerations in COVID-19 [J]. *Heart*, 2020, 106(15):1132-1141.
- [24] Giustino G, Croft LB, Stefanini GG, et al. Characterization of myocardial injury in patients with COVID-19[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(18):2043-2055.
- [25] Inciardi RM, Lupi L, Zaccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7):819-824.
- [26] Stefanini GG, Montorfano M, Trabattoni D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes[J]. *Circulation*, 2020, 141(25):2113-2116.
- [27] Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, et al. Echo-Doppler demonstration of acute cor pulmonale at the bedside in the medical intensive care unit[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002, 166(10):1310-1319.
- [28] Logstrup BB, Nielsen JM, Kim WY, et al. Myocardial oedema in acute myocarditis detected by echocardiographic 2D myocardial deformation analysis[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(9):1018-1026.
- [29] Pastore MC, Mandoli GE, Aboumarie HS, et al. Basic and advanced echocardiography in advanced heart failure: an overview[J]. *Heart Fail Rev*, 2020, 25(6):937-948.
- [30] Stöbe S, Richter S, Seige M, et al. Echocardiographic characteristics of patients with SARS-CoV-2 infection [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(12):1549-1566.
- [31] Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(24):3158-3176.
- [32] Mavrogeni S, Apostolou D, Argyriou P, et al. T1 and T2 mapping in cardiology: "mapping the obscure object of desire" [J]. *Cardiology*, 2017, 138(4):207-217.
- [33] Kim RJ, Albert TS, Wible JH, et al. Performance of delayed-enhancement magnetic resonance imaging with gadoversetamide contrast for the detection and assessment of myocardial infarction: an international, multicenter, double-blinded, randomized trial [J]. *Circulation*, 2008, 117(5):629-637.
- [34] Gravinay P, Issa N, Girard D, et al. CMR and serology to diagnose COVID-19 infection with primary cardiac involvement [J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2021, 22(1):133.
- [35] Huang L, Zhao P, Tang D, et al. Cardiac involvement in patients recovered from COVID-2019 identified using magnetic resonance imaging [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(11):2330-2339.
- [36] Pontone G, Baggiano A, Conte E, et al. "Quadruple rule-out" with computed tomography in a COVID-19 patient with equivocal acute coronary syndrome presentation [J]. *JACC Cardiovasc Imaging*, 2020, 13(8):1854-1856.
- [37] 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.
- [38] Shen C, Wang Z, Zhao F, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma [J]. *JAMA*, 2020, 323(16):1582-1589.
- [39] Cameli M, Pastore MC, Soliman Aboumarie H, et al. Usefulness of echocardiography to detect cardiac involvement in COVID-19 patients [J]. *Echocardiography*, 2020, 37(8):1278-1286.
- [40] Knight DS, Kotecha T, Razvi Y, et al. COVID-19: myocardial injury in survivors [J]. *Circulation*, 2020, 142(11):1120-1122.
- [41] Puntmann VO, Carerj ML, Wieters I, et al. Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered From Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(11):1265-1273.