

*Cardiovasc Drugs Ther.* 2021; 35(3): 411–425.

Published online 2020 Sep 14. doi: [10.1007/s10557-020-07073-y](https://doi.org/10.1007/s10557-020-07073-y)

PMCID: PMC7487338

PMID: [32926272](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32926272/)

# Impact of COVID-19 on the Cardiovascular System: A Review of Available Reports

## COVID-19 の心血管系への影響:入手可能な報告のレビュー

[R. S. Soumya](#),<sup>1</sup> [T. Govindan Unni](#),<sup>2</sup> and [K. G. Raghu](#)<sup>✉1</sup>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7487338/>

### 抄録

中国で重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2(SARS-CoV-2)によって引き起こされた新型コロナウイルス感染症(COVID-19)が最近発生したことは、今や世界的な保健緊急事態となっている。SARS-CoV-2 の伝播は主にヒトからヒトへの接触を介して起こる。このウイルスは人畜共通起源であると予想されており、コウモリ由来の SARS コロナウイルスと高いゲノム同一性を有する。COVID-19 のヒトからヒトへの伝播を減少させるために、様々な厳格な対策が講じられている。高齢者、小児、および医療提供者を含む脆弱な集団における伝播を減少させるために、特別な観察および試みが行われている。この新型 CoV は、アンジオテンシン変換酵素 2(ACE2) 受容体を介して細胞内に侵入する。心血管疾患(CVD)の既往がある患者では COVID-19 感染のリスクが高く、心筋炎、急性心筋損傷、静脈血栓塞栓症、不整脈など、様々な直接的・間接的合併症との関連が報告されている。この記事では、COVID-19 感染症における様々な心血管系合併症とその発生機序について要約する。科学界と一般市民の利益のために、COVID-19 が腎臓、肝臓、腸管などの主要な重要臓器に及ぼす影響について簡単に考察した。このレビューでは、臨床試験の様々な段階にある薬剤とそれに伴う合併症についても考察するとともに、開発の様々な段階にあるワクチンの詳細についても考察する。

**Keywords:** SARS-CoV-2, COVID-19, Cardiovascular diseases, Angiotensin-converting enzyme 2

## はじめに

2020年3月11日、世界保健機関(World Health Organization:WHO)は、新型コロナウイルス感染症を世界的なパンデミック(世界的大流行)と宣言した。2019年12月には、新たに同定されたβ-コロナウイルスによる肺炎症例のグループが中国の武漢で報告された[1,2]。2020年1月12日、WHOはこのコロナウイルスを2019-novel coronavirus(2019-nCoV)と命名した。その後、WHOはこの疾患を正式に coronavirus disease 2019(COVID-19)と命名し、2020年2月11日、国際委員会の Coronavirus Study Group(CSG)は、このウイルスの名称を SARS-CoV-2 とすることを提案した[3]。2020年1月7日、中国の科学者らが患者から SARS-CoV-2 を分離し、ゲノム配列を決定した[4]。このウイルスは20カ国以上に広がり、2020年8月12日現在、患者は20,530,324人、死亡者は746,022人である。疾患パターンの臨床的観察により、感染症が心血管系に直接的な影響を及ぼすことが明らかになり、この事実に基づき、世界中の医学界は心疾患患者に対する特別なケアを求めている。CVDの既往歴は、ほとんどの症例でCOVID-19感染の規模に影響を及ぼし、臨床的な合併症につながる[5-7]。患者の症例記録によると、ウイルス感染により心筋細胞が損傷することが示されており、Liら(2020)の報告では、COVID-19患者の少なくとも8.0%が急性心筋損傷を来したことが指摘されている[8](表(表11))。

**表 1**

COVID-19 で使用される薬剤

薬物(Drug)	作用機序
クロロキン/ヒドロキシクロロキン	エンドソームの酸性化の阻害(初期エンドソーム経路)
アジスロマイシン(ジスロマックス)	ヒドロキシクロロキンの抗 SARS-CoV-2 活性を増強する
メシル酸カモスタット	SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質を阻害(非エンドソーム経路)
Remdesevir	RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの阻害
オセルタミビル	ウイルス表面に分布したノイラミニダーゼを標的とする
ウミフェニル(アルビドール)	細胞膜への取込みを介してウイルスと細胞膜の融合を阻害する
ロピナビル/リトナビル	パパイン様プロテアーゼおよび3C様プロテアーゼの阻害
サリルマブ	インターロイキン-6(IL-6)受容体への結合および遮断を介して IL-6 経路を阻害する
トシリズマブ	インターロイキン-6(IL-6)受容体への結合および遮断を介して IL-6 経路を阻害する
Baicitinib	JAK1 および JAK2 阻害薬、SARS-CoV-2 のエンドサイトーシスを抑制
ビタミン C	T リンパ球の発達および成熟、ROS 産生の阻害、全身性炎症反応症候群に典型的なサイトカインネットワークの再調節

\*本翻訳は MediTRANS(<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>)という機械(AI)翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等は行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

薬物(Drug)	作用機序
ビタミン D	自然免疫を強化し、過剰な免疫応答を阻止する
コルチコステロイド(デキサメタゾン)	ホスホリパーゼ A2 を阻害し、炎症メディエータの合成を遮断する
アナキンラ	IL-1 受容体拮抗薬
ファビピラビル	RNA 依存性 RNA ポリメラーゼの阻害
コルヒチン	抗血栓薬および抗炎症薬

[別のウィンドウで開く](#)

さらに、高血圧や糖尿病などの心血管系危険因子をすでにもっている人は、健康に深刻な影響を及ぼしている。中国からのある報告では、99 症例のうち 40%の患者で心臓・脳血管疾患が報告された[9,10]。心血管系および代謝系の併存症を有する患者では、合併症が誘発されることで予後不良となる傾向がある。これらの知見に基づき、規制当局と政策立案者は、感染中にこれらのカテゴリーの人々に関連するリスクがもたらす影響について一般市民に注意を喚起している。このように、COVID-19 は現在、生物医学研究と臨床研究の両方において重大な懸念と注目を集めている。このレビューの主な目的は、CVD と COVID-19 感染との関連性を明らかにし、その背景にある科学的背景を説明することである。また、COVID-19 が他の臓器に及ぼす影響、コントロールおよび管理のための治療法、ならびに進行中の治療に関連する心臓への有害作用についてもレビューした。

3

## ウイルスの全身症状と潜伏期間

コロナウイルスは、エンベロープを有するプラス鎖 RNA ウイルスであり、電子顕微鏡下で見るとスパイク状の突起があり、王冠のような外観を呈していることから、コロナウイルスという名称が付けられた[11]。コロナウイルス科(ニドウイルス目)は CoVs の 4 つの属に分類されている:アルファコロナウイルス属(alphaCoV),ベータコロナウイルス属( $\beta$ CoV),デルタコロナウイルス属(deltaCoV),ガンマコロナウイルス属(gammaCoV)である。全体として、急性呼吸器感染症の約 5~10%がこれらのウイルスによるものであり、人口の 2%が CoV の健康なキャリアであることが評価から示されている[12,13]。一般的に 4 種類のコロナウイルスが軽度の呼吸器疾患を引き起こす可能性があり、HKU1,NL63,229E,OC43 がヒトの間で流行している[14]。COVID-19 は、ベータコロナウイルス属に属する RNA ウイルスによって引き起こされる[15]。SARS-CoV-2 ウイルスのスパイク糖タンパク質は、S1 と S2 の 2 つのサブユニットで構成されている(図 1)。S1 は細胞表面受容体に結合し、S2 は細胞膜と融合する。宿主膜貫通型セリンプロテアーゼである TMPRSS2 は、2 つの異なる機序によってウイルスの細胞への接近を助けている;まず、細胞膜表面でスパイク S1 サブユニットが ACE2 に結合し、TMPRSS2 によるスパイクの活性化によって ACE2 受容体が切断される。さらに、TMPRSS2 は S2 サブユニットに作用して不可逆的な構造変化を引き起こし、細胞膜にウイルスを融合させた後、細胞内に侵入する[16-18]。

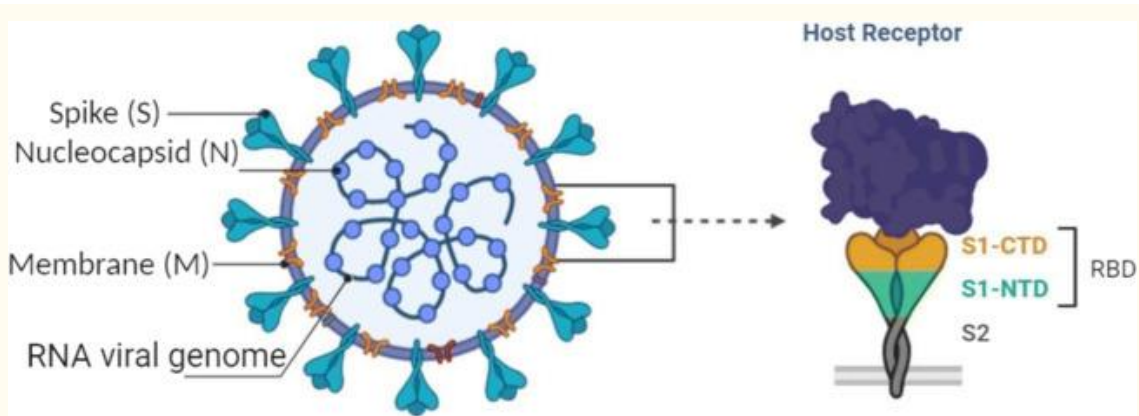


図 1

コロナウイルスの構造とスパイク受容体の結合機構

伝播は主にヒトとヒトの直接接触を介して、または咳嗽もしくはくしゃみによって拡散した飛沫を介して感染者から起こる。ウイルスに曝露した COVID-19 の症状は、2-14 日以内に発熱、乾性咳嗽、息切れなどとして顕在化する[19].重症例では呼吸器、肝臓、消化管、および心血管系の合併症が発生し、死亡に至った[20].

## COVID-19 と心血管系

新型コロナウイルスは ACE2 と相互作用し、宿主の細胞、特に心筋細胞および肺胞上皮細胞に侵入することが証明されている[21].ACE2 はヒトの体内で幅広い発現パターンを示し、心臓、肺、消化器系、および腎臓で強い発現が観察される。さらに、ACE2 は心血管系の神経体液性因子による調節に必須の役割を果たしている。SARS-CoV-2 が ACE2 に結合すると、ACE2 シグナル伝達経路の変化を介して急性の心筋および肺損傷が引き起こされる[22]. ACE2 はアンジオテンシン II をアンジオテンシンに変換するため、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)の活性化から心臓を保護する(1-7)。アンジオテンシン II は血管収縮薬、炎症メディエータであり、毛細血管内皮を損傷するが、アンジオテンシン(1-7)は血管拡張薬である。しかしながら、ウイルスの侵入により ACE2 のダウンレギュレーションが引き起こされ、アンジオテンシン II 濃度が上昇することで、心障害が増強する。したがって、ACE2 受容体の高密度化はウイルス量を増加させるが、心臓損傷を軽減する可能性は依然として高い[23].COVID-19 の症例により、心血管障害を有する患者の罹病率が上昇している。感染は、ACE2 シグナル伝達経路、心筋の完全性、フィブリノーゲン経路、酸化還元恒常性など、心臓に関連する生化学的経路に影響を及ぼし、ステント関連プラークの破綻を誘発し、最終的には心筋の損傷および機能障害を悪化させる[24].

## COVID-19 における凝固亢進

人工呼吸器使用中に糖尿病、高血圧、および脳卒中の既往があり、血清学的検査を受けた COVID-19 患者では、抗カルジオリピン IgA 抗体ならびに抗  $\beta 2$  糖タンパク質 I IgA および IgG 抗体の存在が示された。これらの抗リン脂質抗体はリン脂質タンパクを異常に標的とするため、血栓イベントを引き起こすことはまれである[25].

研究により、一部の患者では異常な凝固機能が認められ、ほぼ全ての重症(critically ill)患者で血液凝固異常が認められることが明らかにされている[26,27]。重症感染症または敗血症によって引き起こされる急性炎症反応は、凝固線溶系に様々な形で影響を及ぼすことが知られている。さらに、ACE2 と凝固との間には特異的な相関が認められる[28]。

COVID-19 感染患者では静脈血栓塞栓症(VTE)のリスクが高くなる可能性がある[29]。D ダイマー値の上昇(1 g/L を超える)は、しばしば院内死亡と関連することが、中国の多施設共同後ろ向きコホート研究で報告されている[30]。中国の研究では、患者 560 人中 260 人(46%)で D ダイマー値の上昇(0.5 mg/L 超)が認められたことが指摘されている。別の研究では、平均 D ダイマー濃度が 2.12 mg/L(範囲 0.35-1.27)の患者約 183 人が生存せず、生存者の濃度は 0.61 mg/L(0.77-5.29)であった[31,32]。イタリアで実施された小規模な前向き研究では、ICU に入院した ARDS 患者 16 名において、ベースライン時の D ダイマー値が高いことが示された[33]。Tang ら(2020)は、生存者と比較して非生存者では D ダイマーとフィブリン分解産物(FDP)の濃度が上昇していることを報告した。この病態では、非生存者の約 71.4%が播種性血管内凝固症候群(DIC)の臨床ガイドラインに適合する[32]。長期の不動状態にある重症患者は、当然ながら VTE のリスクが高い。そのような患者では、血管の炎症のために、内皮機能障害と凝固亢進状態がみられた。一部の研究では、NCP(novel coronavirus pneumonia)患者において、凝固系の異常が主に凝固亢進状態で認められ、これにより急速に血栓形成が誘発される可能性があることが示されている[9,10]。関連する標的器官の小血管および微小血管に局所的な塞栓が存在することがある。D ダイマー値が高い一部の重症(critically ill)患者では、深部静脈血栓症および大動脈塞栓症が予想される。これは病状を急激に悪化させる。したがって、ACE2 の異常な濃度と活性は、急性疾患の入院患者の凝固系に影響を及ぼす可能性がある[28]。これらの患者には、直接経口抗凝固薬および抗ウイルス治療、未分画ヘパリン/低分子ヘパリン、または機械的予防が勧められる。

### 心筋梗塞と COVID-19

COVID-19 患者では、心障害が様々な形で発生する。感染、炎症、および発熱により、血液は凝固しやすくなり、血栓を溶解する身体的能力が障害される。一部の患者では、動脈に血流を制限する脂肪および石灰化による閉塞がなくても、心臓発作に類似した心障害が生じることがあり、この状況は 2 型心筋梗塞として知られている[34]。これは心筋が酸素不足に陥った場合に発生する可能性があり、酸素不足は COVID-19 の臨床症状の 1 つである[35]。心臓を含む多くの臓器の代謝需要は、発熱や炎症反応の際に上昇する。肺が感染するとストレスレベルが高まり、これがガス交換に影響を及ぼし、心筋への酸素供給がさらに減少する可能性がある。このウイルスは心臓に直接影響を及ぼすため、COVID-19 患者では、それまで心臓の問題がなく健康であった集団も含めて、心筋の炎症が認められる。炎症のこの性質は心筋の損傷、心リズムの変化を引き起こし、最適な血液ポンプ機能を障害する。イタリアの症例報告では、健康な成人で肺損傷がなくても、COVID-19 は急性期が解消された後でも心機能に影響を及ぼす可能性があるとして指摘されている。COVID に感染した一部の患者では、心筋の重度の炎症を介して生命を脅かす心筋炎が発生したとの報告がある[36]。これは既存の危険因子がない患者にも起こりうる(図 2)。

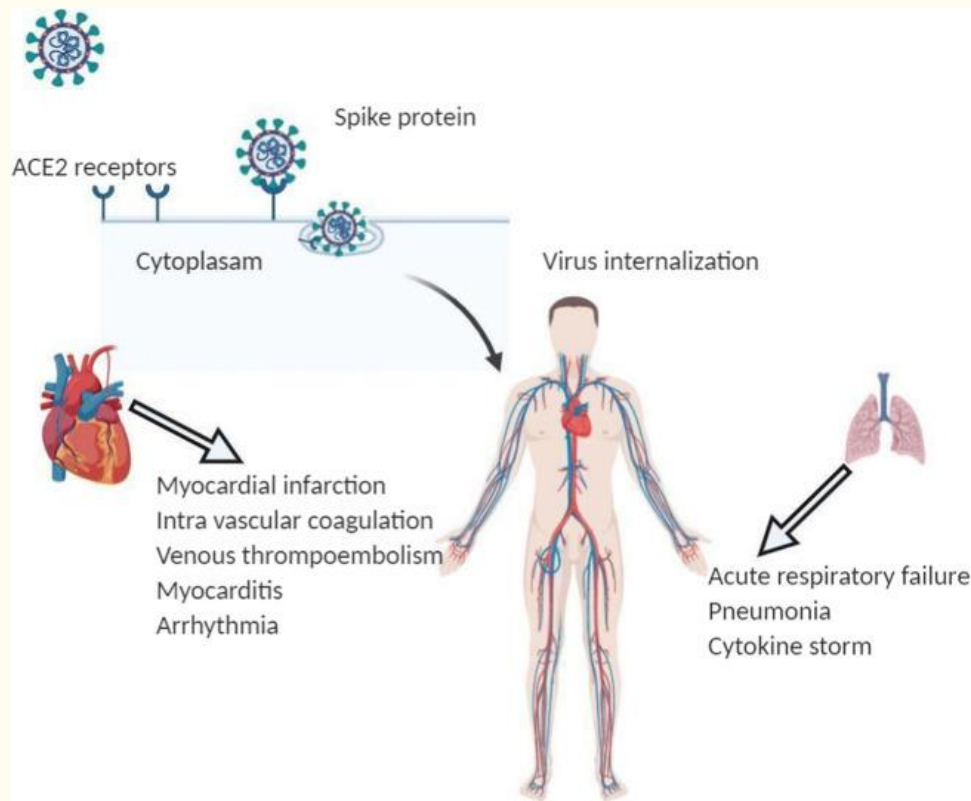


図 2

COVID-19 感染患者の危険因子

トロポニン値の上昇は COVID-19 の重要な予後マーカーであり、CVD を有していない患者においても同様である。死亡率が最も高いのは CVD でトロポニン値が上昇した患者であり、続いてトロポニン値が上昇したが CVD ではなかった患者である。CVD を有するがトロポニン値が上昇していない患者では、死亡率が低い。死亡率が最も低いのは、CVD もトロポニン値の上昇もみられない患者である。トロポニンおよび N 末端プロ B 型ナトリウム利尿ペプチド (NT-proBNP) の連続測定により、生存した患者と比較して生存しなかった患者で上昇傾向が示されている。後者では、濃度は一定に保たれる [37]。Guo ら (2020) と Shi ら (2020) は、高感度トロポニン I (TnI) 値の上昇によって心筋損傷の所見が認められた COVID-19 の入院患者 416 例を対象としたコホート研究に関する報告を発表した [37,38]。TnI 濃度が上昇していない患者 (335 人中 15 人 [4.5%]) と比較して、TnI 濃度が上昇した患者では院内死亡率 (82 人中 42 人 [51.2%]) が有意に高かった。

さらに、心筋損傷患者では TnI 上昇と死亡率上昇との間に関連が認められた。このデータから、TnT 値が NT-proBNP 値および C 反応性タンパク (CRP) 値と有意に関連しているという新たな洞察が得られ、心筋ストレスと炎症との関連が提唱されている。Tongji Hospital (武漢) の発熱外来の患者 150 名を対象とした報告では、過敏性 C 反応性タンパク (hs-CRP) と血清クレアチニンの値が高かったことが示された [39]。心筋損傷患者では、白血球数の増加、CRP およびプロカルシトニンの高値、ならびに心筋損傷およびストレスの他のバイオマーカー (クレアチンキナーゼ、ミオグロビン、NT-proBNP の高値など) の高値など、より重度の全身性炎症が確認される [34]。Dr. Bonow と共著者ら (2020) は、慢性冠動脈疾患患者では重症感染症に罹患している期間に急性冠症候群を発症するリスクが高いことを指摘した。この状態は、感染時または危機的な全身性炎症ストレス時に心筋需要を

\*本翻訳は MediTRANS (<http://www.mcl-corp.jp/meditrans/>) という機械 (AI) 翻訳エンジンによるものであり、人による翻訳内容の検証等を行っていません。従いまして本翻訳の利用に際しては、原著論文が正であることをご理解の上、あくまでも個人の理解のための参考に留めていただきますようお願いいたします。

劇的に増加させ、アテローム性プラークの不安定性、破裂、血管および心筋の炎症を引き起こす可能性がある[40].全身性炎症はまた、CVD 患者において冠動脈プラークの破裂を引き起こし、ステント血栓症を引き起こす可能性がある[41].

### サイトカインストームと心障害

COVID-19 の感染に伴い、CRP、フェリチン、インターロイキン 6(IL-6)、インターロイキン 1 $\beta$ (IL-1 $\beta$ )、インターフェロン  $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、単球走化性タンパク質 1(MCP-1)、腫瘍壊死因子  $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )などの炎症マーカーが上昇し、サイトカインストームを引き起こすことが複数の研究で報告されている[42-44].したがって、COVID-19 感染の重症度を判定するための予後マーカーとして使用できる。サイトカインストームは、全身性炎症の臨床表現型、多臓器不全、高フェリチン血症など、重度の分子事象の複雑なネットワークである。炎症性サイトカインを大量に放出する B 細胞、T 細胞、NK 細胞、マクロファージ、樹状細胞、好中球、単球、ならびに上皮細胞および内皮細胞などの常在組織細胞など、無数の白血球が活性化することによって産生される[45].SARS-CoV-2 感染によっていくつかの免疫経路と炎症性サイトカインが誘導されており、特に BALF 中の CC ケモカインリガンド(CCL)2,(CXC ケモカイン)CXCL2,CCL8,CXCL1,IL33,CCL3L1,BALF 中の CXCL10,腫瘍壊死因子スーパーファミリー-TNF スーパーファミリーメンバー-10(TNFSF)10,PBMC 中のメタロプロテアーゼ組織阻害物質(TIMP)1,C5,IL18,アンフィレグリン、ニューレグリン 1,IL10 は、患者における持続的な炎症とサイトカインストームを示唆している[46].中国の武漢で実施された多施設共同後ろ向き研究では、COVID-19 の感染が確認された 150 例において、フェリチンおよび IL-6 の上昇を含むウイルスによる炎症亢進が死亡の原因であったことが報告された[43].

CVD 患者ではサイトカインストームのリスクが高い。サイトカインストームは、自然免疫および獲得免疫機構を備えたサイトカイン分泌細胞の活性化から始まる。さらに、心筋損傷を伴う COVID-19 患者では、急性呼吸窮迫症候群の発生率が高いことが臨床的に証明されており、心筋損傷のない患者と比べて補助換気を必要とする頻度が高い[40].心筋傷害は多様な機序を介して発生する可能性があり、主に ACE2 を介して発生するほか、サイトカインストーム、ヘルパー T 細胞サブタイプ間の相互作用[30],重度の肺炎による低酸素症など、心臓が関与すると提唱されている他の機序を介して発生する。これにより心臓組織が虚血に陥り、細胞内カルシウム濃度が上昇して心筋細胞がアポトーシスに陥る[47].これによりトロポニンが漏出し、BNP 濃度が上昇する。ウサギでは、コロナウイルス感染症により急性心不全や慢性心不全に至った例が報告されており[48],これはヒトのコロナウイルス株に関連している可能性がある[49].

### COVID-19 における内皮機能障害

COVID-19 における多臓器不全の発生機序では、内皮細胞の損傷が極めて重要な役割を果たしている。内皮は人体で最も大きな臓器の 1 つである[50].内皮細胞は ACE2 受容体を発現しており、ウイルスの侵入により高血圧[51-53],腎疾患[54],脳血管疾患、神経疾患[55,56]などの主要な病態が引き起こされる。心血管系は内皮細胞によって保護されており、内皮細胞が放出するタンパク質は血液凝固から免疫応答まであらゆるものに影響を及ぼす。COVID-19 では、内皮損傷により過度の心血管障害が生じ、その結果として一時的な心臓発作が引き起こされる。内皮細胞の損傷は血管の炎症を引き起こし、プラークの破綻および心臓発作につながる可能性がある[57,58].壊滅的な免疫炎症反応とそれに続くサイトカインストームのために、心臓の状態は炎症誘発性心不全を介して悪化する。内皮機能障害を促進する因子としては、活性酸素種の産生と一酸化窒素の還元と

の不一致、左室リモデリング、単球からの TGF $\beta$  分泌に続く線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化による線維化などがある[59,60].併存症のある COVID-19 患者では、感染に対する内皮反応の異常が凝固経路の活性化を誘発する可能性もある[61].Criel ら(2020)と Bompard ら(2020)は、COVID-19 患者で深部静脈血栓症と急性肺塞栓が発生する可能性があることを報告した[62,63].これらのデータから、SARS-CoV-2 に関連する基本的な内皮機能障害が実証され、静脈血栓塞栓症、全身性血管炎、内皮細胞のアポトーシス、および様々な臓器の炎症のリスクが増大することが裏付けられた[64-67]。

## 高血圧と COVID-19

コントロール不良の血圧が COVID-19 感染の危険因子であるのか、高血圧患者の血圧コントロールが危険因子であるかどうかは不明である。Lippy ら(2020)が報告したプール解析データの結果では、高血圧は COVID-19 による死亡リスクの最大 2.5 倍の上昇と関連している可能性があり、特に高齢者でその傾向が強いことが指摘された。COVID-19 では、ウイルスは ACE2 受容体を介して肺に侵入し、高血圧患者の転帰は他の基礎疾患を有する患者よりも不良となる[68].COVID-19 患者では、高血圧および他の病型の CVD が高頻度に認められ、治療には ACE 阻害薬およびアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)がしばしば使用され、その結果として ACE2 のアップレギュレーションがもたらされた。高血圧治療に使用される ACE 2 刺激薬が致死的な COVID-19 の発生リスクを上昇させる可能性があるという仮説がある。Fang ら(2020)は、高血圧、糖尿病、または心疾患に対して ACE 2 を上昇させる薬剤を投与されている患者では COVID-19 の感染リスクが高まるため、ACE 阻害薬や ARB などの ACE 2 を調節する薬剤の使用についてモニタリングを行うべきであると報告した[69]。

この仮説に反して、様々な心臓病学会からのデータでは、COVID-19 で入院した高血圧患者に対する ACE 阻害薬または ARB の継続使用が支持されている[70].この戦略では、これらの薬剤を投与されていない同様の高血圧患者と比較して、生存期間が有意に延長した。この仮説は、2019 年 12 月から 2020 年 2 月までに中国の様々な病院に入院した 3430 人以上の患者を対象として、傾向スコアでマッチングさせた観察解析から導き出された。この主張を支持する報告が他の被災国からもあり、これらの臨床所見に基づき、血圧のためにすでに ACE 阻害薬および ARB 拮抗薬を服用している患者に対しては、これらの薬剤を継続することが全ての医師に推奨されている[70].COVID-19 と CVD の転帰との間に考えられる機序的な関連性を特定するには、さらなる研究が不可欠である。Lippy とプレバニ(2020)[71]は、メタアナリシスの研究データから、プロカルシトニン(甲状腺、肺、および腸管で産生されるペプチドホルモン)の血中濃度の上昇が、より重症の COVID-19 と関連していることが示されたことを指摘した。COVID-19 患者では、血小板数の低下と重症化および死亡リスクの上昇との間に関連性が認められるとの報告もある[72]。

## COVID-19 とその他の臓器

ACE2 は COVID-19 が肺に到達する経路であるだけでなく、おそらくは肺損傷の発生にも関与している。Zuo ら(2020)は、ACE2 タンパク質が主に II 型肺胞上皮細胞の 1.4%で発現していることを明らかにした[73].Kuba ら(2020)と Imai ら(2020)は、レニン-アンジオテンシン経路を遮断することで、SARS-CoV のスパイクタンパク質によって引き起こされる重度の急性肺損傷を改善できることを示した。このことから、ACE,アンジオテンシ



ン II,および 1a 型アンジオテンシン II 受容体(AT1a)から構成される RAAS が、この疾患の発生機序を促進し、肺水腫を誘発し、肺機能を障害することが示唆された[74,75]。したがって、ACE2 は RAAS のカウンターレギュレーターとして、重度の肺水腫および急性肺不全の改善に関与している。

Zhang ら[76]による遺伝子解析では、食道の重層上皮細胞と回結腸の吸収性上皮細胞で高レベルの ACE2 発現が認められ、消化管を介した伝播経路の可能性が示唆された。発熱と咳嗽の他に最もよくみられる感染症状は悪心、嘔吐、下痢であり、COVID-19 感染患者では SARS-CoV や MERS-CoV よりも重度である[9,77]。COVID-19 の侵入には、消化管における ACE2 の異常発現と機能障害が関連しており、腸管の炎症につながる可能性がある[28]。ACE2/Ang-(1-7)軸は、Ang II の作用に拮抗し炎症を軽減する主要なペプチドとして知られている。腸管は COVID-19 感染の標的臓器の 1 つと考えられているが、消化器系が伝播経路となるか否かについては、さらなる研究が必要である[78]。

COVID-19 は ACE2 に結合することで尿細管細胞に侵入し、細胞傷害と腎機能異常を引き起こす可能性がある。胆管にはネオコロナウイルス受容体 ACE2 が豊富に存在するが、肝細胞での発現量は非常に低いことが明らかにされている[79]。これらの結果から、COVID-19 の肝障害は、ウイルスが ACE 2 陽性胆管細胞に直接結合し、胆管機能障害や治療薬による毒性副作用を引き起こすことに起因する可能性があることが示されている[80]。肝細胞へのウイルスの直接侵入はどこにも報告されていない。これらの結果から、患者の肝反応、特に胆管細胞の機能に関連する反応に注意を払う必要があることが示唆され、したがって、肝機能に異常のある冠動脈新生肺炎患者には特別なケアが必要である。

## COVID-19 感染に影響を及ぼす因子

### COVID-19 における自然免疫

自然免疫は SARS-CoV-2 感染を克服する鍵となる可能性がある。これは抗ウイルス防御の最前線として機能し、サイトカインストームの進行に重要な役割を果たしている可能性がある[81]。感染時には、ウイルスゲノムが受容体に付着することにより、自然免疫応答のシグナル伝達経路が活性化される。自然免疫細胞は、コロナウイルスの RNA に結合することによってウイルスの侵入を認識する見張り役である。これにより、I 型インターフェロン(IFN-I)やその他の炎症性サイトカインが発現し、アクセスポイントでのウイルス感染を防御する[82]。自然免疫においては、マクロファージが非常に重要な役割を果たしており、単球由来のマクロファージと(古典的に活性化されたマクロファージである)M1 から(代替的に活性化されたマクロファージである)M2 様の表現型と一連の特徴を有する組織常在性の集団など、多様なサブセットを獲得している[83]。Wang ら(2020)は、肺泡マクロファージの ACE2 受容体が炎症性サイトカインの活性化と分泌を引き起こし、ウイルスが結合した後に単球が肺に浸潤することを報告した[84]。重度の病態では、単球およびマクロファージの活性化および集積により、肺泡マクロファージの M1 から M2 への表現型の変化につながるサイトカイン遺棄ストーム(abandon cytokine storm)が生じる。その結果、気道の炎症性損傷および線維化が生じる[84,85]。

## 喫煙と COVID-19 との関係

喫煙は COVID-19 感染中に重度の症状が発現するリスクを増大させる。研究によると、非喫煙者と比較して喫煙者では、機械的人工換気の必要性と重度の健康上の問題により集中治療室に収容されることに加え、COVID-19 に関連した好ましくない健康アウトカムが有意に増加する可能性がある[86,87]。現在では、喫煙は感冒、インフルエンザ、肺炎、結核など他の呼吸器感染症の危険因子であることが確認されている[88]。重度の呼吸器疾患患者では、喫煙は急性呼吸窮迫症候群の進行とも関連しており、COVID-19 の極端な症例では重大な問題となる[89-91]。中国で実施された様々な多施設後ろ向きコホート研究では、COVID-19 の発生中に喫煙が望ましくない影響を引き起こすことが指摘されている。Guan ら(2020)が実施した研究では、1099 人の患者集団のうち、17%が現喫煙者で非常に重度の症状を呈し、5%以上が前喫煙者であったことが指摘されている[31]。一部の研究では、COVID-19 感染中の喫煙者は非喫煙者と比較して重大なリスクを有することが示されている[31,92,93]。

## COVID-19 における性別の影響

男性は女性よりも COVID-19 の合併症を発症しやすいことも観察されている。これには科学的な説明がいくつかある。Sama ら(2020)は、心疾患患者の 2 つの独立したコホートにおいて、血漿中 ACE2 濃度が女性より男性で高く、ACE 阻害薬と ARB のいずれも血漿中 ACE2 濃度の上昇と関連していなかったことを報告した[94]。この知見は、男性で COVID-19 の発生率と死亡率が高いことの説明となる可能性がある。COVID-19 活性の有害作用はレニン-アンジオテンシン系の過剰活性化によるものであり、このウイルスが組織および血漿 ACE2 の重要な調節因子であるディスインテグリンおよびメタロプロテアーゼ 17(ADAM-17)を活性化させ、組織 ACE2 を切断してより有害な血漿 ACE2 を増加させる可能性があるとの報告がある。血漿中に過剰な量の ACE2 が存在すると、レニン-アンジオテンシン系の過剰活性を介して心毒性が誘発される。この酵素はまた、全身性炎症反応を引き起こし、組織における ACE2 の心保護作用を低下させる。組織中の ACE2 の減少は心血管系の合併症を著しく悪化させるため、オフターゲット効果(off-target effect)がなければ、ADAM-17 の阻害は COVID-19 患者の心臓を保護する上で有用となる[95,96]。非小細胞肺癌細胞株において、エストラジオールが ADAM-17 の発現量と活性を増加させるとの報告がある[97]。この知見は、女性の方が ACE2 の排出量が多いことを示唆しており、男性と比較して女性で COVID-19 の発生率が低いことを少なくとも部分的に説明できる可能性がある[98]。

## 加齢と COVID-19

高齢患者における COVID-19 の感受性と重症度から、年齢も強力な危険因子であることが示されている。加齢に伴い、免疫力が低下し、心血管機能が低下する。CVD で ACE2 レベルが低下した高齢者は、COVID-19 に関連して ACE2 発現がさらに低下することで過剰な炎症を起こしやすくなり、疾患の重症度が高くなると予想されるという報告がある。これに加えて、伝統的な CVD の危険因子である糖尿病と高脂血症は免疫機能を変化させる可能性がある。この免疫状態の調節異常により、CVD の発生リスクが上昇する可能性がある[99-102]。したがって、CVD は免疫調節異常または加齢の指標である可能性があり、COVID-19 の予後と間接的に関連している可能性がある。同様に、高血圧と CVD を併発している患者では、ACE2 の発現量が増加することで SARS-CoV-2 の脆弱性が高まる可能性がある[103]。

## COVID-19 における薬物療法

COVID-19 を予防する最善の戦略は、予防策を講じることである。COVID-19 に対して WHO, 米国疾病予防管理センター (Centers for Disease Control and Prevention: CDC), および米国食品医薬品局 (Food and Drug Administration: FDA) が承認した厳密な治療法はない [104-106]。SARS-CoV-2 に対するワクチンおよびモノクローナル抗体は、現在様々な開発段階にある [107]。その他にも、SARS-CoV-2 の細胞侵入および複製を標的とする薬剤など、現在研究段階にある治療法がいくつかあり、それぞれ研究室での実験段階にある [108]。in vitro 試験では、クロロキン (抗マラリア薬) とヒドロキシクロロキン (関節リウマチまたは全身性エリテマトーデス治療薬) が SARS-CoV-2 の細胞侵入を阻止する効果が、おそらくエンドソームの pH に影響を及ぼすことと、ACE2 受容体の糖鎖付加によるものであることが示された [109]。In vitro 試験で使用された薬剤の用量は、クロロキンが 500 mg, 1 日 2 回、ヒドロキシクロロキンが 400-600 mg, 1 日 2 回であり、これらの薬剤を用いた臨床試験が患者を対象として進行中である [110-113]。Gautret ら (2020) は、ほとんどの COVID-19 患者において、SARS-CoV-2 のウイルス鼻咽頭保菌を 3~6 日以内に排除するのに hydroxychloroquine が有用であることを報告した [114]。Pfizer 社は、フランスで実施された COVID-19 に対する臨床試験のデータを報告している。著者らはアジスロマイシン (ジスロマックス) をヒドロキシクロロキンと併用していた [115]。Geleris ら (2020) は、ヒドロキシクロロキンによる治療が挿管や死亡のリスクと関連しないことを明らかにした。この研究結果をもって、ヒドロキシクロロキン治療の有益性や有害性を否定してはならない。著者の研究では、ヒドロキシクロロキンの有効性を検証するランダム化臨床試験が外部で実施されていないため、現時点ではこの結果はヒドロキシクロロキンを支持するものではない [116]。しかし、他のグループからは、大多数の患者におけるこれらの併用の有効性と心臓への有害作用について警告が出されている [117, 118]。マクロライド系抗菌薬であるアジスロマイシンは、細菌の重複感染を予防し、補助療法として作用する免疫調節作用を有する可能性がある [114, 119-122]。HIV プロテアーゼ阻害薬であるロピナビル/リトナビル (Kaletra, AbbVie) も、臨床試験データが陰性であり、薬力学が好ましくないため、推奨されない。

慢性膵炎や術後逆流性食道炎などの適応で承認されているメシル酸カモスタット (セリンプロテアーゼ阻害薬) は、TMPRSS2 の活性を阻害することで、SARS-CoV の細胞内への侵入を阻止すると報告されている [123]。この容認された治療法は、SARS-CoV-2 のスパイクタンパク質の活性化を阻害することで細胞侵入を阻止し、感染を制御する治療法として提案されている。治療に推奨される別の薬物は remdesivir である。この薬剤は主にエボラ治療のために開発されたもので、SARS-CoV-2 に対して in vitro で活性を示すことから、ヌクレオチドアナログとして作用することで RNA の複製を阻害する広域スペクトルの抗ウイルス薬である [124]。これはヒト上皮細胞における MERS-CoV の複製能を阻害し、ヒト CoV 受容体を介した侵入を媒介する [109, 125]。初期の臨床試験では安全であり、現在中国、欧州、日本、および米国で臨床試験が実施されている [126]。過去の研究では、COVID-19 患者では肺炎の重症度が低下し、ウイルスが早期に排除されることから、これらの薬剤の使用には臨床的な利点があると報告されている [127]。しかしながら、規制当局によると、新規の広域抗菌薬であるレムデシビルについては、賛否を示唆するにはデータが不十分である。

中国では、インフルエンザの治療に使用される抗ウイルス薬オセルタミビルが COVID-19 の治療に多くの患者に試されている [77]。現在実施されているいくつかの臨床試験では、オセルタミビルが対照群に使用されていた

が、提案された治療介入としてではなく[128]、インフルエンザが除外されれば、オセルタミビルは COVID-19 の管理には何の役割も果たさない。Umifenovir(アルビドール)は、主にインフルエンザの治療および予防を目的とする抗ウイルス薬であり、SARS に対する活性を示唆する in vitro データに基づいており、現在ロシアと中国で COVID-19 の治療薬として承認されている[129]。中国では、COVID-19 治療を目的とした umifenovir の臨床使用経験はごくわずかであることが報告されている[130]。ウミフェノビルは確立された薬剤ではないが、現在中国で実施されているランダム化臨床試験では、COVID-19 に対するウミフェノビルの有効性が検討されている。

HIV プロテアーゼ阻害薬であるロピナビル/リトナビルの併用は、SARS-CoV に対して in vitro で活性を示すことが実証されている。この薬剤は、ウイルスの複製を阻害することによってコロナウイルスの活動を抑制することで作用し、SARS に対してリバビリンと併用した場合に臨床転帰が改善したと報告されている[131]。SARS-CoV-2 の治療に成功したとの報告もあるが、最初のランダム化比較試験では、COVID-19 の入院患者において統計学的に有意な有益性は示されなかった[132]。他に提唱されている戦略には、インターフェロンおよび回復期血清がある。関節リウマチの治療に使用される IL-6 受容体拮抗薬であるサリルマブとトシリズマブは、COVID-19 に対しても使用されていた。患者の急性サイトカイン放出症候群の治療には、キメラ抗原受容体-T 細胞療法が用いられる[133]。これらは、IL-6、フェリチン、D ダイマー、および hs-cTnI の値が著明に上昇している COVID-19 患者、ならびにサイトカインストームまたは二次的白血球貪食症候群の要素を示す COVID-19 患者に対して実施可能な治療法である可能性がある。トシリズマブは COVID-19 の重症患者に使用され、成功したとの報告がある。COVID-19 患者では急性期反応物質および炎症性サイトカインの濃度が上昇し、サイトカイン放出症候群(CRS)に至ったとの報告があり、CRS で入院した入院患者にはトシリズマブが効果的に使用されている[134]。Kewan ら(2020)は、後ろ向きコホート研究において、2020 年 3 月 13 日から 2020 年 4 月 19 日までの間に連続して入院し、低用量トシリズマブの単回静脈内投与を受けた低酸素性の COVID-19 患者において良好な転帰が得られた結果を解析した。5 月までに、COVID-19 の治療におけるトシリズマブの使用を報告した研究が増加した。Guaraldi ら(2020)による多施設共同コホート研究では、標準治療を受けている重症 COVID-19 肺炎患者のコホートにおいて、トシリズマブが侵襲的な機械的人工換気/死亡のリスクを低下させる役割を果たしたことが報告された。著者らは、トシリズマブの静脈内投与および皮下投与のいずれによっても、重症 COVID-19 肺炎患者における侵襲的な機械的人工換気または死亡のリスクを低減できる可能性があることを示し、ランダム化臨床試験によって確認することができた[135,136]。サリルマブの臨床試験は米国で開始されたばかりであり[137-140]、結果が待たれている。Monteil ら[141]は、臨床グレードのヒト遺伝子組換え可溶性 ACE2(hrsACE2)が Vero E6 細胞におけるウイルスの増殖を抑制することを示した。この ACE2 はすでに第 I 相および第 II 相臨床試験で検討されている[142,143]。さらに、感染の初期段階で、hrsACE2 が感染したヒトの血管内皮オルガノイドおよび腎臓オルガノイドを有意に阻害する可能性があることも報告された。COVID-19 の治療において回復期血漿または高力価免疫グロブリンの使用の是非を判断するには、臨床データが不十分である[144]。インターフェロンなどの免疫調節薬については、その毒性に加え、重症急性呼吸器症候群および MERS の治療における有効性に関する十分なデータがないことから、様々な規制当局の間で推奨する意見が分かれている。同様に、パリチニブなどのヤヌスキナーゼ阻害薬も、広範な免疫抑制作用を有するため推奨されない[145]。

COVID-19 患者における死亡率とビタミン欠乏症を相関させる新たなデータがいくつかある。武漢の医学研究者らは最近、SARS-CoV-2 に感染した肺炎症例の治療にビタミン C の点滴を用いる新たな臨床試験に登録した(識

別子:NCT04264533)。この研究では、140名の患者を対象として、ビタミンCまたはプラセボ対照を24g/日の用量で7日間静脈内投与し、機械的人工換気の様々な必要性、臓器不全スコアおよび昇圧薬、ICU滞在期間および28日死亡率をモニタリングする[146]。10カ国のデータ解析により、ビタミンD低値と免疫系の亢進との関連が明らかにされた。ビタミンDは自然免疫を強化し、過剰な免疫応答を予防する。この知見により、小児がCOVID-19で死亡する可能性が低く、高齢者がCOVID-19の影響を強く受ける理由が明らかになる可能性がある。これらのデータに基づき、医学界はSARS-CoV2感染を予防するためにビタミンDを補充することを提案した[147]。

National Institutes for Health(ベセスダ)の委員会メンバーはガイドラインの中で、人工呼吸器装着中でARDSを発症していないCOVID-19患者に対してコルチコステロイドの全身投与を定期的に行わないよう提案した。しかし、難治性ショックを受けている成人患者には低用量療法が推奨される[148]。COVID-19患者による他の病態に対するコルチコステロイドまたは非ステロイド系抗炎症薬(NSAID)の使用を中止すべきではない。デキサメタゾン(NCT04327401)などのコルチコステロイドは、自然免疫および適応免疫に広範な作用を及ぼす[149]。University of Oxfordが公表した試験では、この薬剤により人工呼吸器装着患者の死亡が3分の1減少し、酸素投与を受けている他の入院患者の死亡が5分の1減少したと報告されている[150,151]。NIHのガイドラインでは、COVID-19患者にアンジオテンシン変換酵素阻害薬またはARBを使用しないよう推奨しているが、すでに服用しているCVD患者に対してこれらの薬剤を中止すべきではない。同様に、基礎疾患を有する患者に対してスタチン系薬剤を継続投与し、臨床試験以外ではCOVID-19に対してスタチン系薬剤を処方しないことも可能である。ごく最近の報告では、一酸化窒素には抗ウイルス作用、抗菌作用、および気管支拡張作用があることから、COVID-19患者に対する治療用途も検討されていることが示唆されている[152]。

最近、カバリら(2020)はCOVID-19とARDSを併発した患者を対象とした後ろ向きコホート試験において、遺伝子組換え型インターロイキン受容体拮抗薬であるアナキンラ(anakinra)の高用量投与は安全であり、患者の72%に臨床症状の改善がみられたと報告した。この研究は、COVID-19 Biobank study[153]の一環としてClinicalTrials.govのNCT04318366に登録されている。Pilkingtonら(2020)は、メタアナリシス研究において、ファビピラビル(アビファビル)がパンデミックCOVID-19に対して有望な効果を示すことを報告した。この薬剤は、インフルエンザの治療用に設計されたRNAポリメラーゼ阻害薬であり、他の疾患の中でもエボラに対しても試験的に使用されている。しかしながら、安全性の懸念は依然として残っており、高尿酸血症、催奇形性、およびQTc延長についてはまだ十分な研究が行われていない。ファビピラビルは短期的な使用では安全かつ忍容性が高い可能性があるが、長期的な治療効果を評価するにはさらなるエビデンスが必要である。エビデンスが限られていることと安全性に関する懸念が未解決であることを考慮すると、ファビピラビルの広範な使用には注意が必要である[154]。

回復期血漿療法の有効性に関する報告に基づき、現在では多くの国がこの治療法を推奨している。回復期血漿療法では、回復した患者から血漿を採取し、無症状の患者に輸血する。武漢におけるCOVID-19のアウトブレイク初期に5名の患者に回復期血漿を投与したという最初の報告が最近公表された[155]。Salazarら(2020)[156]は、25名の患者を対象とした事例研究において、重症COVID-19患者に対する回復期血漿の投与は安全な治療選択肢であると指摘した。

痛風およびリウマチ性疾患の治療に使用される抗炎症薬コルヒチンは、COVID-19 の治療に有望な薬剤であると報告されている。抗炎症作用および細胞分裂抑制作用を有することから古くから使用されている薬剤である [157]。Deftereos ら(2020)はその研究の中で、COVID-19 患者の臨床転帰に対するコルヒチンの効果を報告した。ギリシャの 16 の医療施設の患者 105 人を対象としたランダム化多施設臨床研究において、コルヒチンの可能性が至適薬物療法+コルヒチンの併用と至適薬物療法単独(対照群)とで比較された。この研究では、COVID-19 に対するコルヒチンの作用機序が抗血栓作用と抗炎症作用である可能性を示唆する新たな知見が得られた [158]。

## 薬剤性心血管合併症

COVID-19 の感染予防には、ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンが使用されている。なかでも広く使用されている抗菌薬であるアジスロマイシンは、QT 延長 [159,160]、重篤な不整脈 [161,162]、および突然死のリスク増大 [163] のまれな原因として最もよく同定されており、高齢および女性であることが危険因子として指摘されている。この抗菌薬は、非 pause-dependent polymorphic ventricular tachycardia も引き起こす可能性がある。心臓電気生理検査では、両薬剤とも通常のトルサード・ド・ポワンツ症例で示唆される IKr の遮断以外の機序を介して催不整脈作用を引き起こすことが示されている [164,165]。一方、ヒドロキシクロロキンとアジスロマイシンを医療現場で使用する際の安全性については、数人の研究者によって検討されている [166]。COVID-19 の治療については、クロロキンまたはヒドロキシクロロキンの使用の是非を示唆する臨床情報が十分に得られていない。しかしながら、使用する場合は、有害作用、特に QT 間隔延長について患者をモニタリングすべきである。

## 開発の様々な段階にあるワクチン

異例の速さで開始された最初の COVID-19 ワクチンの臨床試験は、2020 年 3 月 16 日に実施された。2020 年 4 月 8 日現在、約 115 のワクチン候補があり、そのうち 78 は活性が確認されており、37 は未確認(開発状況は一般に公開されている情報源または独自の情報源からは判断できない)である。確認された 78 件のプロジェクトのうち、73 件が現在前臨床段階にある [167]。最近臨床試験が行われているワクチンには、Moderna 社の mRNA-1273、CanSino Biologicals 社の Ad5-nCoV、Inovio 社(LV-SMENP-DC)の INO-4800、Shenzhen Geno-Immune Medical Institute 社の pathogen-specific aAPC、GeneCure バイオテクノロジー社の Covax-19™、University of Oxford 社の ChAdOx1 nCoV-19 および MenACWY、Bharat Biotech 社の Covaxin、Zydus Cadila Healthcare 社の ZyCoV などがある [168-176]。様々なワクチンの各段階の詳細を表 22 に要約する。

表 2

COVID-19 に対して臨床試験中のワクチン

Vaccine & developer	Status
mRNA-1273	Phase I
Moderna	<a href="#">(NCT04283461)</a>
Ad5- nCoV	Phase I
Can Sino Biologicals	<a href="#">(NCT04313127)</a>
INO-4800	Phase I
Inovio	<a href="#">(NCT04336410)</a>
LV- SMENP- DC	Phase I
Shenzhen Geno-Immune Medical Institute	<a href="#">(NCT04276896)</a>
Pathogen specific	Phase I
aAPC	<a href="#">(NCT04299724)</a>

[別のウィンドウで開く](#)

## 結論

COVID-19 は世界的なパンデミックであり、世界中で重大な健康上の脅威となっている。心血管系合併症と COVID-19 の両方に罹患している患者では、合併症発生率と死亡率が上昇している。したがって、治療時にはウイルス感染に関連した心障害に対してより十分な注意が必要である。心臓専門医のコミュニティは、この疾患に罹患した患者の管理と治療に不可欠な役割を果たさなければならない。特に、ACE2 タンパク、高血圧、および COVID-19 の関連性をよりよく認識することは、COVID-19 と CVD の両方を有する患者にとって有益となるであろう。費用が安く、検査時間も短いことから、疑いのある地域では一次スクリーニングプロトコルとしてトロポニン値

を検査する可能性を考慮すべきである。いくつかの有望な治療法が研究中であるが、臨床的な効力が証明されたものは今のところ報告されていない。

## 謝辞

---

最初の著者は、Department of Health Research(DHR),Government of India の HRD Scheme,Woman Scientist Fellowship,Project Grant No.12013/20/2020-HR に感謝する。

## 倫理基準の遵守

---

### 利益相反

著者らには、本稿の内容に関連すると断言できる利益相反はない。

## 脚注

---

### 出版社の注意事項

Springer Nature は、公表された地図および所属する施設における管轄区域の主張に関して中立である。

## 参考文献

---

1. Bogoch II, Watts A, Thomas-Bachli A, Huber C, Kraemer MUG, Khan K. Pneumonia of unknown aetiology in Wuhan, China: potential for international spread via commercial air travel. *J Travel Med.* 2020;27:taaa008. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
2. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: the mystery and the miracle. *J Med Virol.* 2020;92:401–402. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
3. Guo YR, Cao QD, Hong ZS, Tan YY, Chen SD, Jin HJ, et al. The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak—an update on the status. *Mil Med Res.* 2020;7:11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
4. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *Lancet.* 2020;395:565–574. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
5. Nguyen JL, Yang W, Ito K, Matte TD, Shaman J, Kinney PL. Seasonal influenza infections and cardiovascular disease mortality. *JAMA Cardiol.* 2016;1:274–281. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
6. Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection. *N Engl J Med.* 2018;378:345–353. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
7. Smeeth L, Thomas SL, Hall AJ, Hubbard R, Farrington P, Vallance P. Risk of myocardial infarction and stroke



- after acute infection or vaccination. *N Engl J Med.* 2004;351:2611–2618. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
8. Li B, Yang J, Zhao F, Zhi L, Wang X, Liu L, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China. *Clin Res Cardiol.* 2020;109:531–538. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
9. Chen N, Zhou M, Dong X, Jieming Q, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan China: a descriptive study. *Lancet.* 2020;395:507–513. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
10. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet.* 2020;395:497–506. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
11. Richman DD, Whitley RJ, Hayden FG. *Clinical virology*. 4. Washington: ASM Press; 2016. [[Google Scholar](#)]
12. Chan JF, To KK, Tse H, Jin DY, Yuen KY. Interspecies transmission and emergence of novel viruses: lessons from bats and birds. *Trends Microbiol.* 2013;21:544–555. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
13. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *J Med Virol.* 2020;92:418–423. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
14. Liu DX, Liang JQ, Fung TS. Human coronavirus-229E, -OC43, -NL63, and -HKU1. Reference Module in Life Sciences. 2020;B978-0-12-809633-8.21501-X.
15. Mousavizadeh L, Ghasemi S. Genotype and phenotype of COVID-19: their roles in pathogenesis. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;S1684–1182(20):30082–30087. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
16. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Kruger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181:271–280. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
17. Belouzard S, Chu VC, Whittaker GR. Activation of the SARS coronavirus spike protein via sequential proteolytic cleavage at two distinct sites. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106:5871–5876. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
18. Matsuyama S, Nagata N, Shirato K, Kawase M, Takeda M, Taguchi F. Efficient activation of the severe acute respiratory syndrome coronavirus spike protein by the transmembrane protease TMPRSS2. *J Virol.* 2010;84:12658–12664. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
19. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence. *J Clin Med.* 2020;9(5):1417. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
20. World Health Organization. Modes of transmission of virus causing COVID-19: implications for IPC precaution recommendations. <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/modes-of-transmission-of-virus-causing-covid-19-implications-for-ipc-precaution-recommendations>. Accessed 29 Mar 2020.
21. Cascella M, Rajnik M, Cuomo A, Dulebohn SC, Napoli RD. Features, evaluation, and treatment coronavirus (COVID-19), in StatPearls [internet]. Treasure Island: StatPearls; 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554776/>. Accessed 10 Aug 2020.
22. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature.* 2003;426:450–454. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

23. Groß S, Jahn C, Cushman S, Bär C, Thum T. SARS-CoV-2 receptor ACE2-dependent implications on the cardiovascular system: from basic science to clinical implications. *J Mol Cell Cardiol.* 2020;144:47–53. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
24. Bansal M. Cardiovascular disease and COVID-19. *Diabetes Metab Syndr.* 2020;14:247–250. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
25. Zhang Y, Xiao M, Zhang S, Xia P, Cao W, Jiang W, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(17):e38. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
26. Kowalewski M, Fina D, Słomka A, Raffa GM, Martucci G, et al. COVID-19 and ECMO: the interplay between coagulation and inflammation—a narrative review. *Crit Care.* 2020;24(1):205. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
27. Song J, Wang G, Zhang W, Zhang Y, Li WQ, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19. *Mil Med Res.* 2020;7(1):19. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
28. Li SR, Tang ZJ, Li ZH, Liu X. Searching therapeutic strategy of new coronavirus pneumonia from angiotensin-converting enzyme 2: the target of COVID-19 and SARS-CoV. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2020;39:1021–1026. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
29. Bikdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, Chuich T, Dreyfus I, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 2020;S0:735–1097(20)35008-7. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
30. Zhou F, Yu T, Du R, Fan G, Liu Y, Liu Z, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054–1062. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
31. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China. *N Engl J Med.* 2020;382:1708–1720. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
32. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost.* 2020;18:844–847. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
33. Ranucci M, Ballotta A, Di Dedda U. The procoagulant pattern of patients with COVID-19 acute respiratory distress syndrome. *J Thromb Haemost.* 2020;18(7):1747–1751. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
34. Böhm M, Frey N, Giannitsis E, Sliwa K, Zeiher AM. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and its implications for cardiovascular care: expert document from the German Cardiac Society and the World Heart Federation. *Clin Res Cardiol.* 2020;27:1–14. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
35. Nan J, Jin YB, Myo Y, Zhang G. Hypoxia in acute cardiac injury of coronavirus disease 2019: lesson learned from pathological studies. *J Geriatr Cardiol.* 2020;17(4):221–223. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
36. Orrico J. Coronavirus and heart. 2020. <https://news.harvard.edu/gazette/story/2020/04/covid-19s-consequences-for-the-heart/>. Accessed 14 Apr 2020.
37. Guo T, Fan Y, Chen M, Wu X, Zhang L, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):1–8. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
38. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients

- with COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol.* 2020;5(7):802–810. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
39. Chen C, Chen C, Yan JT, Zhou N, Zhao JP, Wang DW. Analysis of myocardial injury in patients with COVID-19 and association between concomitant cardiovascular diseases and severity of COVID-19. 2020;48(7):567–571. [[PubMed](#)]
40. Bonow RO, Fonarow GC, O’Gara PT, Yancy CW. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality. *JAMA Cardiol.* 2020. [[PubMed](#)]
41. Xiong TY, Redwood S, Prendergast B, Chen M. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications. *Eur Heart J.* 2020;41(19):1798–1800. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
42. Colafrancesco S, Alessandri C, Conti F, Priori R. COVID-19 gone bad: a new character in the spectrum of the hyperferritinemic syndrome? *Autoimmun Rev.* 2020;19(7)102573. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
43. Ruan Q, Yang K, Wang W, Jiang L, Song J. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* 2020;46:846–848. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
44. Wu C, Chen X, Cai Y, Xia J, Zhou X, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China. *JAMA Intern Med.* 2020;180(7):1–11. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
45. Behrens EM, Koretzky GA. Review: cytokine storm syndrome: looking toward the precision medicine era. *Arthritis Rheumatol.* 2017;69(6):1135–1143. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
46. Azkur AK, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, Vande veen W, et al. Immune response to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy.* 2020;75(7):1564–1581. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
47. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol.* 2020;17:259–260. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
48. Alexander LK, Small JD, Edwards S, Baric RS. An experimental model for dilated cardiomyopathy after rabbit coronavirus infection. *J Infect Dis.* 1992;166:978–985. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
49. Small JD, Aurelian L, Squire RA, Strandberg JD, Melby EC, Jr, Turner TB, et al. Rabbit cardiomyopathy associated with a virus antigenically related to human coronavirus strain 229E. *Am J Pathol.* 1979;95:709–729. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
50. Cooke JP. The endothelium: a new target for therapy. *Vasc Med.* 2000;5(1):49–53. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
51. Pons S, Fodil S, Azoulay E, Zafrani L. The vascular endothelium: the cornerstone of organ dysfunction in severe SARS-CoV-2 infection. *Crit Care.* 2020;24:353. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
52. Schiffrin EL, Flack J, Ito S, Muntner P, Webb C. Hypertension and COVID-19. *Am J Hypertens.* 2020;33:33–373. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
53. Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, Crawford JM, McGinn T, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City area. *JAMA.* 2020;323(20):2052–2059. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
54. Durvasula R, Wellington T, McNamara E, Watnick S. COVID-19 and kidney failure in the acute care setting:

- our experience from Seattle. *Am J Kidney Dis.* 2020;76(1):4–6. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
55. Aggarwal G, Lippi G, Michael HB. Cerebrovascular disease is associated with an increased disease severity in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis of published literature. *Int J Stroke.* 2020;15(4):385–389. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
56. Mao L, Jin H, Wang M, Hu Y, Chen S, et al. Neurologic manifestations of hospitalized patients with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *JAMA Neurol.* 2020;77(6):1–9. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
57. Froldi G, Dorigo P. Endothelial dysfunction in coronavirus disease 2019 (COVID-19): gender and age influences. *Med Hypotheses.* 2020;144:110015. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
58. Yau JW, Teoh H, Verma S. Endothelial cell control of thrombosis. *BMC Cardiovasc Disord.* 2015;15:130. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
59. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic features and clinical course of patients infected with SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020;323:1488–1494. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
60. Riehle C, Bauersachs J. Key inflammatory mechanisms underlying heart failure. *Herz.* 2019;44:96–106. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
61. Becker RC. COVID-19 update: Covid-19-associated coagulopathy. *J Thromb Thrombolysis.* 2020;50(1):54–67. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
62. Criel M, Falter M, Jaeken J, Van Kerrebroeck M, Lefere I, Meylaerts L, et al. Venous thromboembolism in SARS-CoV-2 patients: only a problem in ventilated ICU patients, or is there more to it? *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001201. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
63. Bompard F, Monnier H, Saab I, Tordjman M, Abdoul H, et al. Pulmonary embolism in patients with COVID-19 pneumonia. *Eur Respir J.* 2020;56(1):2001365. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
64. Dolhnikoff M, Duarte-Neto AN, de Almeida Monteiro RA, Ferraz da Silva LF, Pierre de Oliveira E, et al. Pathological evidence of pulmonary thrombotic phenomena in severe COVID-19. *J Thromb Haemost.* 2020;18(6):1517–1519. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
65. Danzi GB, Loffi M, Galeazzi G, Gherbesi E. Acute pulmonary embolism and COVID-19 pneumonia: a random association? *Eur Heart J.* 2020;41(19):1858. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
66. Poissy J, Goutay J, Caplan M, Parmentier E, Duburcq T, et al. Pulmonary embolism in COVID-19 patients: awareness of an increased prevalence. *Circulation.* 2020;142(2):184–186. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
67. Ullah W, Saeed R, Sarwar U, Patel R, Fischman DL. COVID-19 complicated by acute pulmonary embolism and right-sided heart failure. *JACC Case Rep.* 2020;2(9):1379–1382. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
68. Lippi G, Wong J, Henry BM. Hypertension and its severity or mortality in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a pooled analysis. *Pol Arch Intern Med.* 2020;130:304–309. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
69. Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? *Lancet Respir Med.* 2020;8:e21. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
70. Zhang P, Zhu L, Cai J, Fang L, Qin JJ, 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. *Circ Res.* 2020;126(12):1671–1681. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
71. Lippi G, Plebani M. Procalcitonin in patients with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;505:190–191. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
72. Lippi G, Plebani M, Henry BM. Thrombocytopenia is associated with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19) infections: a meta-analysis. *Clin Chim Acta.* 2020;506:145–148. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
73. Zou X, Chen K, Zou J, Han P, Hao J, Han Z. Single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to 2019-nCoV infection. *Front Med.* 2020;14:185–192. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
74. Kuba K, Imai Y, Rao S, Gao H, Guo F, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury. *Nat Med.* 2005;11:875–879. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
75. Imai Y, Kuba K, Rao S, Huan Y, Guo F, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 protects from severe acute lung failure. *Nature.* 2005;436:112–116. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
76. Zhang H, Kang Z, Gong H, Xu D, Wang J, Li Z, et al. The digestive system is a potential route of 2019-nCoV infection: a bioinformatics analysis based on single-cell transcriptomes. *bioRxiv.* 2020.
77. Wang D, Hu B, Hu C, Zhu F, Liu X, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061–1069. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
78. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, 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 Pathol.* 2004;203(2):622–630. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
79. Chai X, Hu L, Zhang Y, Han W, Lu Z, et al. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV infection. *bioRxiv.* 2020.
80. Wu J, Song S, Cao HC, Li LJ. Liver diseases in COVID-19: etiology, treatment and prognosis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(19):2286–2293. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
81. Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2012;76(1):16–32. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
82. Hajivalili M, Hosseini M, Haji-Fatahaliha M. Gaining insights on immune responses to the novel coronavirus, COVID-19 and therapeutic challenges. *Life Sci.* 2020;257:118058. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
83. Evren E, Ringqvist E, Willinger T. Origin and ontogeny of lung macrophages: from mice to humans. *Immunology.* 2020;160(2):126–138. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
84. Wang C, Xie J, Zhao L, Fei X, Zhang H, et al. Alveolar macrophage activation and cytokine storm in the pathogenesis of severe COVID-19. *Immunol Pathol.* 2020. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
85. Hussell T, Bell TJ. Alveolar macrophages: plasticity in a tissue-specific context. *Nat Rev Immunol.* 2014;14(2):81–93. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
86. Vardavas CI, Nikitara K. COVID-19 and smoking: a systematic review of the evidence. *Tob Induc*

- Dis. 2020;18:20. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
87. Liu W, Tao Z, Lei W, Ming-Li Y, Kui L, et al. Analysis of factors associated with disease outcomes in hospitalized patients with 2019 novel coronavirus disease. *Chin Med J*. 2020;133(9):1032–1038. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
88. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health. The health consequences of smoking: 50 years of progress—A report by the Surgeon General, Atlanta, 2014. [https://www.cdc.gov/tobacco/data\\_statistics/sgr/50th-anniversary/index.htm](https://www.cdc.gov/tobacco/data_statistics/sgr/50th-anniversary/index.htm). [[PubMed](#)]
89. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection (SARI) when COVID-19 disease is suspected: Interim Guidance, 2020. <https://www.who.int/publications/i/item/clinical-management-of-covid-19>. Accessed 13 Mar 2020.
90. Hsieh S, Zhuo H, Benowitz N, Thompson B, Liu K, et al. Prevalence and impact of active and passive cigarette smoking in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2014;42:2058–2068. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
91. Calfee C, Matthay M, Kangelaris K, Siew E, Janz D, et al. Cigarette smoke exposure and the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med*. 2015;43:1790–1797. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
92. Shi Y, Yu X, Zhao H, Wanh H, Zhao R, et al. Host susceptibility to severe COVID-19 and establishment of a host risk score: findings of 487 cases outside Wuhan. *Crit Care*. 2020;24:108. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
93. Patanavanich R, Glantz SA. Smoking is associated with COVID-19 progression: A meta-analysis. *Nicotine Tob Res*. 2020;22(9):1653–1656. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
94. Sama IE, Ravera A, Santema BT, van Goor H, Ter Maaten JM, et al. Circulating plasma concentrations of angiotensin-converting enzyme 2 in men and women with heart failure and effects of renin-angiotensin-aldosterone inhibitors. *Eur Heart J*. 2020;41:1810–1817. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
95. Ingraham NE, Barakat AG, Reilkoff R, Bezdicek T, Schacker T, et al. Understanding the renin-angiotensin-aldosterone-SARS-CoV-Axis: a comprehensive review. *Eur Respir J*. 2020;56(1):2000912. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
96. Palau V, Riera M, Soler MJ. ADAM17 inhibition may exert a protective effect on COVID-19. *Nephrol Dial Transpl*. 2020;35(6):1071–1072. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
97. Ren J, Nie Y, Lv M, Shen S, Tang R, et al. Estrogen upregulates MICA/B expression in human nonsmall cell lung cancer through the regulation of ADAM17. *Cell Mol Immunol*. 2015;12:768–776. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
98. Rizzo P, Vieceli Dalla Sega F, Fortini F, Marracino L, Rapezzi C, Ferrari R. COVID-19 in the heart and the lungs: could we “Notch” the inflammatory storm? *Basic Res Cardiol*. 2020;115(3):31. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
99. Zidar DA, Al-Kindi SG, Liu Y, Krieger NI, Perzynski AT, Osnard M, et al. Association of lymphopenia with risk of mortality among adults in the US general population. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e1916526. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

100. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis, Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:2129–2138. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
101. Tall AR, Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2015;15:104–116. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
102. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127:1–4. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
103. Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, Chuich T, Laracy J, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:2352–2371. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
104. World Health Organization. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. 2020. [https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/clinical-management-of-severe-acute-respiratory-infection-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected). Accessed 28 Jan 2020.
105. CDC Website. Interim clinical guidance for management of patients with confirmed coronavirus disease (COVID-19). 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/clinical-guidance-management-patients.html>.
106. FDA Website. 2020. <https://www.fda.gov/emergency->
107. Amanat F, Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines: status report. *Immunity.* 2020;52:583–589. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
108. Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, Sayer G, Griffin JM, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease. *Circulation.* 2020;141(20):1648–1655. [[PubMed](#)]
109. Wang M, Cao R, Zhang L, Yang X, Liu J, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020;30:269–271. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
110. ClinicalTrials.gov. Comparison of lopinavir/ritonavir or hydroxychloroquine in Patients with mild coronavirus disease (COVID-19). Identifier: NCT04307693. Updated March 13, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04307693>.
111. ClinicalTrials.gov. Efficacy and safety of hydroxychloroquine for treatment of pneumonia caused by 2019-nCoV ( HC-nCoV ). Identifier: NCT04261517. Updated March 4, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04261517>.
112. ClinicalTrials.gov. Post-exposure Prophylaxis/ Preemptive Therapy for SARS-Coronavirus-2. Identifier: NCT04308668. Updated March 19, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04308668>.
113. ClinicalTrials.gov. Chloroquine/hydroxychloroquine prevention of coronavirus disease (COVID-19) in the healthcare setting (COPCOV). Identifier: NCT04303507. Updated March 11, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04303507>
114. Gautret P, Lagier JC, Parola P, Hoang VT, Meddeb L, et al. Hydroxychloroquine and azithromycin as a treatment of COVID-19: results of an open-label non-randomized clinical trial. *Int J Antimicrob Agents.*

2020;56(1):105949. [PMC free article] [PubMed]

115. Pfizer reports safety data of azithromycin in Covid-19 trial, 2020. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/pfizer-data-azithromycin-covid-19-trial/>. Accessed 26 Mar 2020.

116. Geleris J, Sun Y, Platt J, Zucker J, Baldwin M, et al. Observational study of hydroxychloroquine in hospitalized patients with Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;382(25):2411–2418. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

117. Fihn SD, Perencevich E, Bradley SM. Caution needed on the use of chloroquine and hydroxychloroquine for coronavirus disease 2019. *JAMA Netw Open*. 2020;3:e209035. [PubMed] [Google Scholar]

118. EMA warns against malaria drugs' side effects in COVID-19 use. 2020. [reuters.com/article/health-coronavirus-ema/ema-warns-against-malaria-drugs-side-effects-in-covid-19-use-idINKCN225219](https://www.reuters.com/article/health-coronavirus-ema/ema-warns-against-malaria-drugs-side-effects-in-covid-19-use-idINKCN225219). Accessed 23 Apr 2020.

119. Amsden GW. Anti-inflammatory effects of macrolides—an underappreciated benefit in the treatment of community-acquired respiratory tract infections and chronic inflammatory pulmonary conditions? *J Antimicrob Chemother*. 2005;55:10–21. [PubMed] [Google Scholar]

120. Beigelman A, Mikols CL, Gunsten SP, Cannon CL, Brody SL, Walter MJ. Azithromycin attenuates airway inflammation in a mouse model of viral bronchiolitis. *Respir Res*. 2010;11:90. [PMC free article] [PubMed]

121. Kanoh S, Rubin BK. Mechanisms of action and clinical application of macrolides as immunomodulatory medications. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23:590–615. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

122. Zarogoulidis P, Papanas N, Kioumis I, Chatzaki E, Maltezos E, Zarogoulidis K. Macrolides: from in vitro anti-inflammatory and immunomodulatory properties to clinical practice in respiratory diseases. *Eur J Clin Pharmacol*. 2012;68:479–503. [PubMed] [Google Scholar]

123. Kawase M, Shirato K, van der Hoek L, Taguchi F, Matsuyama S. Simultaneous treatment of human bronchial epithelial cells with serine and cysteine protease inhibitors prevents severe acute respiratory syndrome coronavirus entry. *J Virol*. 2012;86:6537–6545. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

124. Gordon CJ, Tchesnokov EP, Feng JY, Porter DP, Götte M. The antiviral compound remdesivir potently inhibits RNA-dependent RNA polymerase from Middle East respiratory syndrome coronavirus. *J Biol Chem*. 2020;295:4773–4779. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

125. de Wit E, Feldmann F, Cronin J, Jordan R, Okumura A, et al. Prophylactic and therapeutic remdesivir (GS-5734) treatment in the rhesus macaque model of MERS-CoV infection. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2020;117:6771–6776. [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar]

126. ClinicalTrials.gov website. 2020. [https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Coronavirus&term=&type=&rslt=&age\\_v=&gndr=&intr=remdesivir&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd\\_s=&strd\\_e=&prcd\\_s=&prcd\\_e=&sfpd\\_s=&sfpd\\_e=&rfpd\\_s=&rfpd\\_e=&lupd\\_s=&lupd\\_e=&sort=](https://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Coronavirus&term=&type=&rslt=&age_v=&gndr=&intr=remdesivir&titles=&outc=&spons=&lead=&id=&cntry=&state=&city=&dist=&locn=&rsub=&strd_s=&strd_e=&prcd_s=&prcd_e=&sfpd_s=&sfpd_e=&rfpd_s=&rfpd_e=&lupd_s=&lupd_e=&sort=).

127. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14:72–73. [PubMed] [Google Scholar]

128. ClinicalTrials.gov. Hydroxychloroquine, oseltamivir and azithromycin for the treatment of COVID-19



- infection: An RCT (PROTECT). Updated on July 15, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04338698>.
129. Khamitov RA, Loginova Sla, Shchukina VN, Borisevich SV, Maksimov VA, Shuster AM. Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures [in Russian] *Vopr Virusol.* 2008;53:9–13. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
130. Wang Z, Yang B, Li Q, Wen L, Zhang R. Clinical features of 69 cases with coronavirus disease 2019 in Wuhan, China. *Clin Infect Dis.* 2020;71(15):769–777. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
131. Chu CM, Cheng VC, Hung IF, Wong MM, Chan KH, et al. Role of lopinavir/ritonavir in the treatment of SARS: initial virological and clinical findings. *Thorax.* 2004;59:252–256. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
132. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang J, et al. A trial of lopinavir-ritonavir in adults hospitalized with severe Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382:1787–1799. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
133. Xu X, Han M, Li T, Sun W, Wang D, et al. Effective treatment of severe COVID-19 patients with tocilizumab. *Proc Natl Acad Sci.* 2020;117(20):10970–10975. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
134. Mastroianni A, Grecoa S, Apuzzo G, De Santisa S, Oriolo C, et al. Subcutaneous tocilizumab treatment in patients with severe COVID-19 related cytokine release syndrome: an observational cohort study. *EClinicalMedicine.* 2020;24:100410. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
135. Kewan T, Covuta F, Al-Jaghbeer MJ, Rose L, Gopalakrishna KV, et al. Tocilizumab for treatment of patients with severe COVID19: a retrospective cohort study. *EClinicalMedicine.* 2020;24:100418. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
136. Guaraldi G, Meschiari M, Cozzi-Lepri A, Milic J, Tonelli R, et al. Tocilizumab in patients with severe COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol.* 2020;2:E474–E484. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
137. ClinicalTrials.gov. Tocilizumab in COVID-19 pneumonia (TOCIVID-19) (TOCIVID19). Identifier: NCT04317092. Updated March 20; 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04317092>.
138. ClinicalTrials.gov. Tocilizumab vs CRRT in management of cytokine release syndrome (CRS) in COVID-19 (TACOS). Identifier: NCT04306705. Updated March 17, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04306705>.
139. ClinicalTrials.gov. Tocilizumab for SARS-CoV2 severe pneumonitis. Identifier: NCT04315480. Updated March 19, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315480>.
140. ClinicalTrials.gov. Evaluation of the efficacy and safety of sarilumab in hospitalized patients with COVID-19. Identifier: NCT04315298. Updated March 19, 2020. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04315298>.
141. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 infections in engineered human tissues using clinical-grade soluble human ACE2. *Cell.* 2020;181:905–913. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
142. Haschke M, Schuster M, Poglitsch M, Loibner H, Salzberg M, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in healthy human subjects. *Clin Pharmacokinet.* 2013;52:783–792. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

143. Khan A, Benthin C, Zeno B, Albertson TE, Boyd J, et al. A pilot clinical trial of recombinant human angiotensin-converting enzyme 2 in acute respiratory distress syndrome. *Crit Care*. 2017;21:234. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
144. NIH. Therapeutic options for COVID-19 currently under investigation, COVID-19 treatment guidelines. 2020. <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/therapeutic-options-under-investigation/>.
145. Praveen D, Puvvada RC, Aanandhi MV. Janus kinase inhibitor baricitinib is not an ideal option for management of COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(5):105967. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
146. Carr AC. A new clinical trial to test high-dose vitamin C in patients with COVID-19. *Crit Care*. 2020;24(1):133. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
147. Ilie PC, Stefanescu S, Smith L. The role of vitamin D in the prevention of coronavirus disease 2019 infection and mortality. *Research Square* 2020;32(7):1195–1198. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
148. Swift D. NIH panel issues guidelines for COVID-19 treatment. 2020. [https://www.medscape.com/viewarticle/929203#vp\\_2](https://www.medscape.com/viewarticle/929203#vp_2). Accessed 22 Apr 2020.
149. ClinicalTrials.gov. COVID-19-associated ARDS treated with dexamethasone: alliance Covid-19 Brasil III (CoDEX). 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04327401>. Accessed 7 Aug 2020.
150. Mahase E. Covid-19: demand for dexamethasone surges as RECOVERY trial publishes preprint. *BMJ*. 2020;369:m2512. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
151. Johnson RM, Vinetz JM. Dexamethasone in the management of covid-19. *BMJ*. 2020;370:m2648. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
152. Zamanian RT, Jr Pollack CV, Gentile MA, Rashid M, Fox JC, et al. Outpatient inhaled nitric oxide in a patient with vasoreactive IPAH and COVID-19 infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(1):130–132. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
153. Cavalli G, Luca GD, Campochiaro C, Della-Torre E, Ripa M, et al. Interleukin-1 blockade with high-dose anakinra in patients with COVID-19, acute respiratory distress syndrome, and hyperinflammation: a retrospective cohort study. *Lancet Rheumatol*. 2020; [https://doi.org/10.1016/S2665-9913\(20\)30127-2](https://doi.org/10.1016/S2665-9913(20)30127-2) [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
154. Pilkington V, Pepperrell T, Hill A. A review of the safety of favipiravir—a potential treatment in the COVID-19 pandemic? *J Virus Erad*. 2020;6:45–51. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
155. Shen C, Wang Z, Zhao F, Yang Y, Li J, et al. Treatment of 5 critically ill patients with COVID-19 with convalescent plasma. *JAMA*. 2020;323(16):1582–1589. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
156. Salazar E, Perez KK, Ashraf M, Chen J, Castillo B, et al. Treatment of COVID-19 patients with convalescent plasma. *Am J Pathol*. 2020;190(8):1680–1690. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]
157. Rabbani AB, Parikh RV, Rafique AM. Colchicine for the treatment of myocardial injury in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)—an old drug with new life? *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013556. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]
158. Devereos SG, Giannopoulos G, Vrachatis DA, Siasos GD, Giotaki SG, et al. Effect of colchicine vs standard care on cardiac and inflammatory biomarkers and clinical outcomes in patients hospitalized with coronavirus disease 2019: the GRECCO-19 randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2020;3(6):e2013136. [[PMC free](#)

[article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

159. Choi Y, Lim HS, Chung D, Choi JG, Yoon D. Risk evaluation of azithromycin-induced QT prolongation in real-world practice. *Biomed Res Int*. 2018;1574806. <https://doi.org/10.1155/2018/1574806> [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)]

160. Sears SP, Getz TW, Austin CO, Palmer WC, Boyd EA, Stancampiano FF. Incidence of sustained ventricular tachycardia in patients with prolonged QTc after the administration of azithromycin: a retrospective study. *Drugs Real World Outcome*. 2016;3:99–105. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

161. Huang BH, Wu CH, Hsia CP, Yin CC. Azithromycin-induced torsade de pointes. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:1579–1582. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

162. Kezerashvili A, Khattak H, Barsky A, Nazari R, Fisher JD. Azithromycin as a cause of QT-interval prolongation and torsade de pointes in the absence of other known precipitating factors. *J Interv Card Electrophysiol*. 2007;18:243–246. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

163. Ray WA, Murray KT, Hall K, Arbogast PG, Stein CM. Azithromycin and the risk of cardiovascular death. *N Engl J Med*. 2012;366:1881–1890. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

164. Zhang M, Xie M, Li S, Gao Y, Xue S, et al. Electrophysiologic studies on the risks and potential mechanism underlying the proarrhythmic nature of azithromycin. *Cardiovasc Toxicol*. 2017;17:434–440. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

165. Capel RA, Herring N, Kalla M, Yavari A, Mirams GR, et al. Hydroxychloroquine reduces heart rate by modulating the hyperpolarization-activated current *I*<sub>f</sub>: novel electrophysiological insights and therapeutic potential. *Heart Rhythm*. 2015;12:2186–2194. [[PMC free article](#)] [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

166. Simpson TF, Kovacs RJ, Stecker EC. Ventricular arrhythmia risk due to hydroxychloroquine-azithromycin treatment for COVID-19, Published online March 29, 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventriculararrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>. Accessed 2 April 2020.

167. Thanh Le T, Andreadakis Z, Kumar A, Roman RG, Tollefsen S, et al. The COVID-19 vaccine development landscape. *Nat Rev Drug Discov*. 2020;19(5):305–306. [[PubMed](#)] [[Google Scholar](#)]

168. ClinicalTrials.gov. Safety and immunogenicity study of 2019-nCoV vaccine (mRNA-1273) for prophylaxis of SARS-CoV-2 infection (COVID-19). Updated on July 17, 2020, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04283461>.

169. ClinicalTrials.gov. Phase I Clinical trial of a COVID-19 vaccine in 18-60 healthy adults (CTCOVID-19). Updated on May 19, 2020, <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04313127>.

170. ClinicalTrials.gov. Safety, tolerability and immunogenicity of INO-4800 for COVID-19 in healthy volunteers. Updated on July 7, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04336410>.

171. ClinicalTrials.gov. Immunity and safety of Covid-19 synthetic minigene vaccine. Updated on March 19, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04276896>.

172. ClinicalTrials.gov. Safety and immunity of Covid-19 aAPC vaccine. Updated on March 9, 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04299724>.

173. ClinicalTrials.gov. Therapeutic vaccine trial of COVID-19 for severe acute respiratory syndrome

coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection. Updated on June 11, 2020.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04428073>.

174. ClinicalTrials.gov. A study of a candidate COVID-19 vaccine (COV001). Updated on July 8, 2020.  
<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04324606>.

175. COVAXINTM—India's first indigenous COVID-19 vaccine. <https://www.bharatbiotech.com/covaxin.html>.

176. Zydus Cadila's Covid-19 vaccine enters phase II testing. Updated on August 6, 2020. <https://www.clinicaltrialsarena.com/news/zydus-covid-vaccine-phaseii/>.

---

Articles from Cardiovascular Drugs and Therapy are provided here courtesy of **Nature Publishing Group**