

BIẾN CHỨNG TIM MẠCH Ở BỆNH NHÂN COVID-19 CẬP NHẬT BẰNG CHỨNG LÂM SÀNG ĐẾN CƠ CHẾ TỔN THƯƠNG

Lưu Quang Minh¹, Đặng Việt Đức¹

TÓM TẮT

Đại dịch COVID-19 đang là mối đe dọa toàn cầu, làm tăng nguy cơ tử vong và tàn phế, đặc biệt ở người cao tuổi. Các nghiên cứu lâm sàng cũng cho thấy ở bệnh nhân (BN) COVID-19 có nhiều biến chứng ở hệ tim mạch như: Tổn thương cơ tim, rối loạn nhịp, hội chứng vành cấp và thuyên tắc mạch hệ thống. Trong bài tổng quan này, chúng tôi cập nhật những cơ chế cơ bản theo quan điểm lâm sàng tim mạch ở BN COVID-19. Bao gồm: Tương tác giữa protein gai và ACE2 giúp virus SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào vật chủ; tổn thương hệ tim mạch do COVID-19 theo cơ chế tổn thương trực tiếp (do nhiễm trùng của virus lên tế bào cơ tim và nội mô mạch máu); cơ chế tổn thương gián tiếp thông qua các phản ứng viêm và đáp ứng miễn dịch quá mức (cơn bão cytokine), điều hòa giảm ACE2, huyết khối miễn dịch và giảm oxy máu. Các bằng chứng về tổn thương tim mạch ở BN COVID-19 hầu hết đến từ những nghiên cứu in vitro, nghiên cứu trên động vật; những quan sát mô bệnh học, giải phẫu tử thi và các nghiên cứu lớn hơn còn chưa nhiều. Các nghiên cứu trong tương lai sẽ làm rõ hơn cơ chế biến chứng tim mạch của virus SARS-CoV-2, để chúng ta hiểu và chăm sóc BN COVID-19 tốt hơn.

* Từ khóa: COVID-19; Bệnh tim mạch; Cơ chế.

COVID-19 Related Cardiac Complications - an Update on the Clinical Evidence to Injury Mechanisms

Summary

The pandemic of COVID-19 is a global threat, causing high mortality and morbidity, especially in the elderly. Clinical studies have also reported an association between COVID-19 and cardiovascular disease: induce myocardial injury, arrhythmia, acute coronary syndrome, and systemic thromboembolism. In this review, we summarize the current understanding of COVID-19 from basic mechanisms to cardiovascular clinical perspectives. The interaction between protein spike and ACE2 plays a central role in the pathogenesis of SARS-CoV-2 virus entry into host cells; mechanism of direct damage is caused by direct viral infection of target cells (cardiomyocytes and vascular endothelium); while indirect mechanism through inflammatory responses and excessive immune responses (cytokine storms), downregulation of ACE2, immunothrombosis, and hypoxemia. The evidence of cardiovascular damage in COVID-19 patients mostly comes from in vitro studies, animal studies, histopathological observations, autopsies, and larger studies are quite rare. Future investigations regarding the mechanisms of the cardiac complications of SARS-CoV-2 infection may aid in our understanding and caring for COVID-19 patients.

* *Keywords: COVID-19; Cardiovascular disease; Mechanism.*

¹ Viện tim mạch, Bệnh viện Trung ương Quân đội 108

Người phản hồi: Lưu Quang Minh (bsminhlq@gmail.com)

Ngày nhận bài: 14/6/2021

Ngày bài báo được đăng: 30/6/2021

ĐẶT VẤN ĐỀ

Đại dịch COVID-19 đã ảnh hưởng nghiêm trọng lên tất cả đời sống xã hội trên toàn cầu; tính đến tháng 6/2021 đã có hơn 170 triệu người mắc bệnh với 3,8 triệu người tử vong. Gần đây, sự xuất hiện của nhiều biến chủng mới của virus SARS-CoV-2 càng làm cho việc chẩn đoán và điều trị gặp nhiều khó khăn; đồng thời, các nhà khoa học trên thế giới cũng chưa dự báo được chính xác thời điểm sẽ chiến thắng được đại dịch do cơ chế ảnh hưởng của SARS-CoV-2 lên cơ thể con người vẫn còn nhiều điều chưa sáng tỏ [1].

Bên cạnh triệu chứng chính liên quan đến hô hấp ở các mức độ khác nhau do tổn thương phổi thực thể, các bất thường về tim mạch ở BN COVID-19 được chứng minh có mối liên quan rõ ràng như tổn thương cơ tim cấp, suy tim với phân suất tống máu giảm, rối loạn nhịp tim với tỷ lệ dao động từ 7,2 - 33% [2]; nhóm BN này có tỷ lệ tử vong cao hơn các nhóm còn lại. Các giả thuyết về mối liên hệ giữa COVID-19 và rối loạn chức năng tim mạch, bên cạnh nguyên nhân chính do tổn thương phổi gây giảm chức năng giãn nở, do tương tác tim phổi làm giảm chức năng tim, còn do rối loạn đông máu gây tắc các vi mạch hoặc các mạch máu lớn làm ảnh hưởng đến giải phẫu, chức năng động mạch vành và cơ chế gây độc trực tiếp với tế bào cơ tim, tế bào nội mạc bị nhiễm trùng hoặc gián tiếp do ảnh hưởng của cơn bão cytokine. Như vậy, hiểu biết về tổn thương hệ tim mạch ở BN COVID-19 có vai trò rất quan trọng trong chiến lược chẩn đoán và điều trị BN nhiễm SARS-CoV-2.

1. Một số đặc điểm của virus SARS-CoV-2 liên quan đến cơ chế tổn thương hệ tim mạch

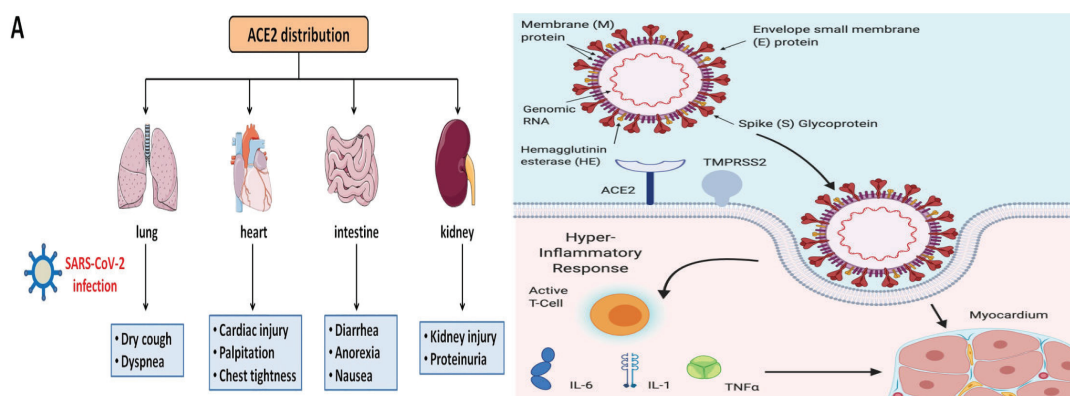
Viêm đường hô hấp cấp gây ra bởi *Coronavirus* chủng mới (SARS-CoV-2) là một loài virus thuộc họ *Coronaviridae*, có vỏ bọc và bộ gen RNA chuỗi đơn không phân đoạn. Virus có hình thái giống như một chiếc vương miện, với đặc điểm nổi bật nhất là các protein bề mặt lồi ra thành các gai. Bên trong vỏ của virion là nucleocapsid sợi đơn dương đối xứng xoắn ốc. Vỏ ngoài của *Coronavirus* chứa 4 protein cấu trúc chính, bao gồm: Protein gai (Spike - S), màng (Membrane - M), vỏ (Envelope - E) và nucleocapsid (N), tất cả đều được mã hóa tại 1/3 cuối của đầu 3' của bộ gen virus.

Trong số các protein cấu trúc, protein S có vai trò quan trọng trong việc gắn kết và xâm nhập vào tế bào vật chủ. Ở 2 loại virus SARS-CoV và SARS-CoV-2, sự gắn kết của protein S với men chuyển Angiotensin II (ACE2) tạo điều kiện cho virus xâm nhập vào tế bào vật chủ. So với virus SARS-CoV, protein S của virus SARS-CoV-2 có hai đặc điểm đáng chú ý: Đầu tiên, 5/6 tiểu phần trong vùng liên kết thụ thể (Receptor Binding Domain - RBD) bị đột biến dẫn đến ái lực cao của protein S với ACE2, được chứng minh qua các nghiên cứu trên kính hiển vi điện tử [3, 4]. Điều này lý giải cho khả năng lây nhiễm và lan truyền cao của SARS-CoV-2 cũng như mức độ nghiêm trọng của dịch bệnh COVID-19. Hai là, có sự bổ sung 4 acid amin (12 nucleotid) ở ranh giới của 2 tiểu phần S1 và S2, tạo nên một vị trí phân cắt mới tại nhân purin bởi các enzyme protease tương tự với đặc điểm của các virus cúm gia cầm độc lực cao. Đặc điểm

này giúp virus mở rộng tính hướng mô tế bào, gây ra ảnh hưởng đa cơ quan của COVID-19 [5].

Quá trình xâm nhập của virus vào tế bào vật chủ bắt đầu từ việc gắn kết của SARS-CoV-2 với thụ thể ACE2 thông qua tiểu phần S1 của protein S của virus. Một số tế bào vật chủ (như tế bào phế nang) có thêm thụ thể protease serin xuyên màng 2 (TMPRSS2) phân cắt tiểu phần S2 tạo điều kiện thuận lợi cho virus hoà màng với màng tế bào vật chủ, theo sau là quá trình nhập bào của cả phức hợp SARS-CoV-2 và thụ thể ACE2 vào trong tế bào. Điều này gây ra hiện tượng điều hoà giảm ACE2 dẫn đến tích tụ Ang II

trong huyết thanh. Khi virus SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào, một loạt các phản ứng kích thích tạo ra các chất tiền viêm như cytokine và chemokine như TNF- α , IL-1 và IL-6 có thể dẫn đến tổn thương tế bào, cùng với việc nhiễm trùng trực tiếp tế bào vật chủ. Ngoài ra, các tế bào T hoạt hoá cũng là một trong những tế bào miễn dịch có liên quan đến các phản ứng kháng virus. ACE2 được tìm thấy nhiều trong các tế bào phế nang loại 2, tuy nhiên nó còn tồn tại ở các tế bào tim, thận, ruột và nội mô khác... Các nghiên cứu giải trình tự RNA đơn dòng đã cho thấy có 7,5% tế bào cơ tim có sự hiện diện của thụ thể ACE2 [6].



Hình 1: Quá trình xâm nhập của virus SARS-CoV-2 vào tế bào vật chủ [7, 8].

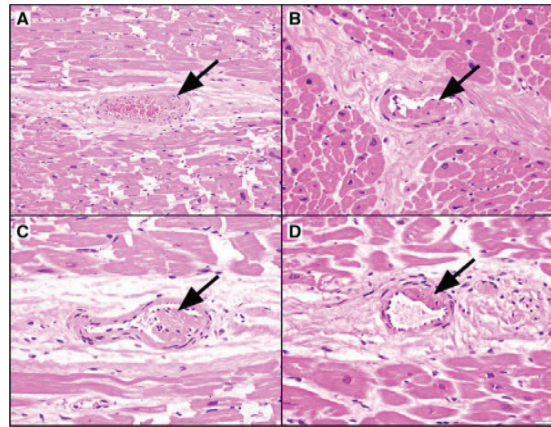
2. Sinh lý bệnh tổn thương tim mạch ở bệnh nhân COVID-19

Cơ chế tổn thương tim mạch ở BN COVID-19 được chia làm 2 nhóm: Trực tiếp và gián tiếp. Cơ chế tổn thương trực tiếp được gây ra bởi nhiễm trùng của virus lên tế bào đích (tế bào cơ tim và nội mô mạch máu); cơ chế tổn thương gián tiếp thông qua các đáp ứng miễn dịch, phản ứng viêm, rối loạn tuần hoàn và giảm oxy máu.

* *Tổn thương trực tiếp của virus SARS-CoV-2 lên hệ thống tim mạch:*

Một số BN COVID-19 có biểu hiện đau ngực hoặc các triệu chứng liên quan đến hệ thống tim mạch, kèm theo các marker huyết thanh tổn thương cơ tim tăng có ý nghĩa, gợi ý khả năng SARS-CoV-2 có thể là một loại virus hướng tim. Với sự có mặt của thụ thể ACE2 trên màng tế bào,

tim thuộc nhóm nguy cơ cao bị ảnh hưởng của SARS-CoV-2; ACE2 tạo điều kiện cho virus SARS-CoV-2 nhập bào mạnh mẽ. Tính hướng tế bào tim của SARS-CoV-2 được chứng minh qua quan sát bằng kính hiển vi điện tử thấy hình ảnh virus trong tế bào cơ tim, tế bào mô kẽ và tế bào nội mô của tim sau khi chết [9]. Đồng thời, sự tập trung cao các phần tử của virus trong mô cơ tim được cho là có liên quan tới sự giảm biểu hiện của ACE2 trên tế bào cơ tim. Theo Monteil V (2020), SARS-CoV-2 có thể xâm nhập trực tiếp vào tế bào nội mô mạch máu người trên in vitro [9]. Quan sát của Varga Z cũng cho thấy sự có mặt của các phần tử virus trong các tế bào nội mô mao mạch ruột non, tích tụ các tế bào viêm xung quanh và hiện tượng viêm nội mô lan toả. Quá trình này khởi phát hiện tượng chết tế bào theo chương trình (apoptosis và pyroptosis). Viêm lan toả nội mô mạch máu gây ra suy chức năng vi tuần hoàn theo hướng co thắt mao mạch, dẫn tới thiếu máu cục bộ các cơ quan, hoạt hoá quá trình viêm và phù nề mô liên kết và tình trạng tiền đông máu [10]. Bois MC quan sát thấy có sự hiện diện của huyết khối lan toả trong vi tuần hoàn mô cơ tim, hình ảnh viêm cơ tim lan toả trên giải phẫu bệnh mà không có bằng chứng của thiếu máu cơ tim ở BN nhiễm virus SARS-CoV-2 [11]. Tổn thương tế bào nội mô cơ tim dẫn đến trạng thái tăng đông, gây vi huyết khối lan toả trong tim, tương tự nhồi máu cơ tim týp 2 hoặc hội chứng Takotsubo.



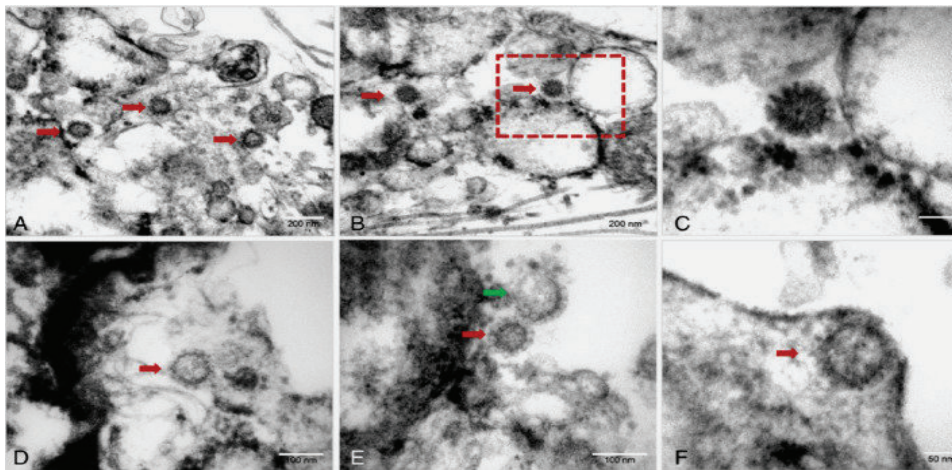
Hình 2: Vi huyết khối fibrin quan sát thấy trong các động mạch nhỏ và tiểu động mạch [11].

Các mũi tên màu đen chỉ ra vị trí huyết khối fibrin gây tắc nghẽn không hoàn toàn các động mạch nhỏ và tiểu động mạch, tổn thương lệch tâm và không có tổn thương thiếu máu cục bộ cơ tim. A: Huyết khối fibrin không tắc nghẽn ở một BN nam 80 tuổi mắc COVID-19 đang hoạt động. B: Tổn thương tương tự ở BN nam 78 tuổi mắc COVID-19 chết vì ARDS. C, D: Các huyết khối nhỏ hơn, lệch tâm hơn ở các mẫu bệnh phẩm nhuộm HE với độ phóng đại 600 lần.

Cho đến nay, có rất ít báo cáo về hiện tượng xâm nhập của virus SARS-CoV-2 vào tế bào cơ tim. Tavazzi và CS công bố trường hợp đầu tiên có sự tập trung SARS-CoV-2 tại cơ tim ở một BN 69 tuổi có tổn thương cơ tim cấp tính, tụt huyết áp dẫn đến sốc tim [12]. Kết quả sinh thiết nội tâm mạc cho thấy có hiện tượng viêm nội tâm mạc và mô kẽ mức độ nhẹ đi kèm với sự có mặt của các tiểu phần virus trong các tế bào kẽ. Các nghiên cứu cấp độ siêu cấu trúc và phân tử cũng cho thấy

sự hiện diện của SARS-CoV-2 trong khoảng kẽ của các mảnh sinh thiết cơ tim ở BN COVID-19. Tuy nhiên, kết quả sinh thiết không thấy được sự hiện diện của các tiểu phần virus trong tế bào cơ tim hoặc tế bào nội mô. Sự xuất hiện của virus có thể do virus xâm nhập trực tiếp hoặc cũng có thể do các đại thực bào viêm mang virus tới mô cơ tim cũng như các mô khác. Sự lan truyền của SARS-CoV-2 và bộ gen của virus thông qua các túi xuất bào cũng được các nhà khoa học khám phá. Kwon và cộng sự đã tìm thấy bằng

chứng chuyển gen của SARS-CoV-2 từ các túi xuất bào (exosome) đến tế bào cơ tim, dẫn đến hoạt hoá quá trình viêm trong các tế bào này [13]. Nhìn chung, những phát hiện này cho thấy có sự tồn tại của SARS-CoV-2 hoặc một phần virus trong mô cơ tim, thông qua lây nhiễm trực tiếp hoặc bởi các tế bào di cư hay các exosome mang đến, cuối cùng gây ra các bệnh lý cơ tim [14]. Đồng thời, việc hiểu rõ hơn vai trò của các exosome có thể giúp làm sáng tỏ hơn các cơ chế bệnh lý và ứng dụng trong điều trị.



Hình 3: Các tiểu phần virus được tìm thấy ở các tế bào kẽ của cơ tim ở BN COVID-19 có sốc [12].

Hình ảnh các nhóm nhỏ virus hoặc 1 virus đơn độc trong khoảng kẽ mô cơ tim (A, B) quan sát trên kính hiển vi điện tử. C: Phóng to một hạt virus từ hình B cho thấy virus có hình ảnh điển hình với vỏ dày hình tròn và các cấu trúc gai dày đặc electron trên bề mặt, kích thước từ 70 - 120 nm. E: Hình ảnh virus với vỏ bị gián đoạn; F: Virus chuẩn bị xuất bào.

Về phương thức truyền tải của virus trong mô cơ tim: Đa số các tác giả cho rằng virus có thể phát triển thông qua phương thức khuếch tán trực tiếp từ tế bào này sang tế bào khác (gọi là synap virus) hơn là việc giải phóng virus ra ngoài tế bào. Các tế bào tiếp xúc với virus cũng có thể nâng cao hoặc tạo phản ứng miễn dịch mạnh mẽ thông qua con đường hoạt hoá yếu tố nhân kB (NF-kB) do sự tương tác giữa protein S với các thụ thể giống Toll (TLRs) [15].

Giả thuyết hợp bào: Các bằng chứng khi khám nghiệm phổi tử thi và các nghiên cứu in vitro trên các dòng tế bào cho thấy sự biểu hiện của protein S trên bề mặt các tế bào nhiễm bệnh có thể thúc đẩy quá trình hợp nhất các tế bào phế nang tạo thành những tế bào khổng lồ, đa nhân. Điều này gợi ý rằng quá trình tổn thương trực tiếp cơ tim có thể tạo ra các hợp bào giữa các nhóm tế bào cơ bóp và không cơ bóp. Điều này góp phần làm tổn thương cơ tim diện rộng [16].

Gần đây, việc xây dựng mô hình lây nhiễm in vitro của virus SARS-CoV-2 trên các tế bào gốc vạn năng cảm ứng (Induced Pluripotent Stem Cell - iPSCs) lấy từ mô cơ tim hứa hẹn làm sáng tỏ một số cơ chế tổn thương trực tiếp tế bào cơ tim. Một nghiên cứu công bố tháng 5/2021 của tác giả Bailey AL và CS cung cấp bằng chứng về sự xâm nhập, phát triển và sao chép của virus trong tế bào cơ tim, dẫn tới hậu quả hoạt hoá các chất trung gian gây viêm, giảm sự biểu hiện của ACE2, gây độc tế bào, chết tế bào cơ tim, phá vỡ các sarcomere, cuối cùng làm giảm khả năng co bóp, giảm quá trình chuyển hoá của mô cơ tim. Việc dùng remdesivir trong môi trường nuôi cấy được chứng minh có thể ức chế virus gây tổn thương trực tiếp tế bào cơ tim. Tuy vậy, việc thiếu các bằng chứng in vivo đòi hỏi cần thêm các nghiên cứu để hiểu rõ hơn các tác động trực tiếp của virus SARS-CoV-2 trên tế bào cơ tim [17].

* *Tổn thương gián tiếp của virus SARS-CoV-2 lên hệ tim mạch:*

- Điều hoà giảm ACE:

Men chuyển Angiotensin 2 (ACE2) là một carboxypeptidase thuộc họ metalloprotease

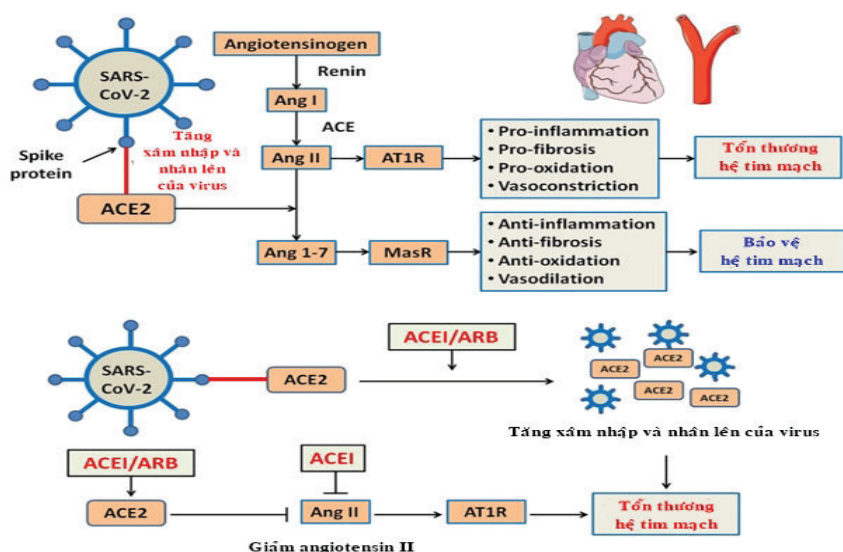
kẽm, là protein màng týp 1, được mã hoá bởi 1 gen trên nhiễm sắc thể giới tính X. ACE2 gồm 805 amino acid, gồm 1 peptid đầu tận N-, một vùng xúc tác ngoại bào, vùng xuyên bào và vùng nội bào đầu tận C-, cấu trúc tương đồng 42% so với ACE [18]. Cả ACE2 và ACE đều nằm trong hệ thống Renin-Angiotensin-Aldosterone-System (RAAS) nhưng vai trò của chúng đối lập với nhau. Với hệ RAAS kinh điển, Angiotensinogen được renin thuỷ phân tạo thành Angiotenin I, chất này tiếp tục được ACE thuỷ phân tạo thành Ang II. Ang II gắn với thụ thể týp 1 của nó (AT1-R) kích hoạt các quá trình viêm, xơ hoá, stress oxy hoá và gây co mạch; các quá trình này gây tổn thương đến hệ tim mạch.

Tuy nhiên, khác với ACE, ACE2 giúp bảo vệ hệ tim mạch thông qua cơ chế điều hoà ngược hệ RAAS. Dưới tác dụng của ACE2, Ang II bị thuỷ phân thành Ang (1-7), chất này kết hợp với thụ thể Mas (MasR) có tác dụng chống viêm, chống xơ hoá, kích thích giải phóng nitric oxid và giãn mạch hạ huyết áp. Ang (1-7) đã được các nghiên cứu chứng minh có tác dụng bảo vệ tim phổi thông qua việc ức chế quá trình apoptosis của tế bào phế nang cùng các tác dụng bảo vệ khác trên BN mắc hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) [7].

Crackower thực nghiệm trên chuột nhận thấy rằng loại bỏ trực tiếp ACE2 có ảnh hưởng nhiều đến khả năng co bóp của tim thông qua việc làm tăng nồng độ Ang II trong máu và điều hoà tăng các gen gây ra tình trạng thiếu oxy cơ tim, gợi ý rằng ACE2 có vai trò rất quan trọng đối với chức năng tim mạch [19].

Nhiều nghiên cứu ở động vật có vú cũng cho thấy sự giảm biểu hiện ACE2 có thể gây giảm yếu tố bảo vệ tim mạch Ang1-7, dẫn đến rối loạn cân bằng giữa trục ACE/AngII/AT1R và trục ACE2/Ang1-7/Mas theo hướng làm tăng nồng độ Ang II,

đẩy nhanh sự xuất hiện và tiến triển của các bệnh lý tim mạch. Mặt khác, một số nghiên cứu cho thấy ACE2 còn có tác dụng thoái giáng Des-Arg9-bradykinin, một chất có tác dụng trong đáp ứng viêm hệ thống.



Hình 4: Vai trò của ACE2 và hệ RAA ở BN COVID-19 [7].

SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào cơ tim thông qua thụ thể ACE2, dẫn đến tăng nồng độ Ang II gây tổn thương hệ tim mạch. Thuốc ức chế men chuyển (UCMC)/Ức chế thụ thể (UCTT) điều chỉnh sự biểu hiện của ACE2 làm tăng khả năng xâm nhập và nhân lên của virus, cũng dẫn đến tổn thương hệ tim mạch. Tuy nhiên, thuốc UCMC/UCTT cũng góp phần ức chế Ang II trực tiếp hoặc gián tiếp (qua vai trò của ACE2) có thể có vai trò bảo vệ tim mạch.

Sự xâm nhập vào tế bào vật chủ là bước đầu tiên của quá trình lây nhiễm thông qua phức hợp glycoprotein đột biến của virus và thụ thể ACE2 màng tế bào

vật chủ. ACE2 có ái lực với virus SARS-CoV-2 cao hơn 10 lần so với SARS-CoV, đóng vai trò như một thụ thể của *Coronavirus*, lý giải cho sự lây lan, phát triển mạnh hơn của đại dịch lần này so với SARS 2003. Sau khi virus xâm nhập vào tế bào vật chủ thông qua thụ thể ACE2, người ta nhận thấy sự biểu hiện của ACE2 trong các tế bào biểu mô phế nang của phổi giảm rõ rệt. Điều này dẫn đến tình trạng dư thừa Ang II trong máu, hoạt hoá IL-6, cùng với hoạt hoá đồng thời NF- κ B và con đường tín hiệu JAK/STAT3. Hậu quả là BN nhiễm SARS-CoV-2 không hình thành được phản ứng kháng virus thông qua interferon (IFN) mà thay vào đó

lại tăng tổng hợp các cytokine gây viêm. Bên cạnh đó, một số nghiên cứu còn nhận thấy BN COVID-19 thường kèm theo hoạt hoá hệ RAA, biểu hiện bằng sự tăng cao nồng độ Ang II trong huyết tương, tương quan thuận với tải lượng virus trong máu và mức độ tổn thương phổi. Giảm sự hiện diện của ACE2 kết hợp với hoạt hoá hệ RAA góp phần ảnh hưởng sâu sắc đến chức năng nội mô và tổn thương đa cơ quan bao gồm tim, thận và phổi [5]. Nhận thấy tầm quan trọng của ACE2 với sự xâm nhập và nhân lên của virus SARS-CoV-2, một số hướng tiếp cận để điều trị BN tim mạch thông qua trung gian ACE2 được đề xuất:

- + Tổng hợp vaccine dựa trên protein gai của virus (protein S).

- + Ức chế thụ thể ACE2.

- + Bổ sung ACE2 hoà tan để vô hiệu hóa khả năng nhập bào của SARS-CoV-2.

- + Ức chế thụ thể protease serin xuyên màng 2 (TMPRSS2) vốn có tác dụng tạo điều kiện thuận lợi cho virus hoà màng và nhập bào vật chủ.

Khác với ACE, ACE2 không bị ức chế bởi các thuốc ức chế men chuyển (UCMC). ACE2 được điều hoà tăng ở BN mắc các bệnh lý tim mạch (suy tim, bệnh tim thiếu máu cục bộ) và đái tháo đường. Do vậy, những BN này thường có nồng độ ACE2 cao, hậu quả là dễ mắc cảm với SARS-CoV-2 hơn so với người bình thường. Việc dùng các thuốc ức chế hệ RAA bao gồm UCMC hoặc UCTT AT1 được cho là có tác dụng điều hoà tăng ACE2, tạo điều kiện thuận lợi cho SARS-CoV-2 lây nhiễm và làm nặng hơn tổn thương tim phổi ở BN COVID-19. Các nghiên cứu trên động

vật cho thấy thuốc UCMC có thể làm tăng nồng độ Ang (1-7) và tăng biểu hiện của ACE2, trong khi các thuốc UCTT còn làm tăng nồng độ Ang II, Ang (1-7) và tăng biểu hiện của ACE2. Điều này dấy lên lo ngại khi xét về mặt lý thuyết, việc sử dụng các thuốc UCMC/UCTT có thể làm tăng quá trình lây nhiễm của SARS-CoV-2. Ngược lại, cũng có nhiều nghiên cứu cho rằng các chất ức chế hệ RAA có thể có vai trò bảo vệ phổi, tăng nồng độ ACE2 và giảm bớt phản ứng viêm cũng như ức chế giải phóng cytokine ở BN nhiễm virus SARS-CoV-2. Một nghiên cứu đa trung tâm trên 1.128 BN COVID-19 kèm tăng huyết áp, việc dùng thuốc UCMC/UCTT có liên quan đến giảm tỷ lệ tử vong (3,7%) so với nhóm không dùng các thuốc này (9,8%) một cách rõ rệt ($p = 0,01$). Một nghiên cứu khác trên 362 BN tăng huyết áp nhập viện vì COVID-19 cũng nhận thấy không có sự khác biệt giữa tình trạng nhiễm trùng nặng và tỷ lệ tử vong giữa hai nhóm BN có và không dùng thuốc UCMC/UCTT [20]. Vì vậy, hướng dẫn của hội tăng huyết áp châu Âu vẫn khuyến cáo điều trị bằng thuốc UCMC/UCTT ở BN COVID-19 ổn định hoặc có nguy cơ nhiễm SARS-CoV-2. Hiệp hội Tim mạch và Trường môn Tim mạch Hoa Kỳ cũng nhấn mạnh rằng không có dữ liệu nào chứng tỏ sự có lợi hay bất lợi trong việc dùng thuốc UCMC/UCTT.

- Vai trò của đáp ứng viêm hệ thống và cơn bão cytokine:

Sự phát tán của virus vào hệ tuần hoàn thông qua các đại thực bào nhiễm bệnh và các tế bào miễn dịch khác có thể dẫn đến quá tải đáp ứng miễn dịch và

rối loạn chức năng đa cơ quan. Nhiều nghiên cứu chỉ ra sự tăng tổng hợp các cytokine trong suốt thời gian nhiễm COVID-19 và cơn bão cytokine ở những BN này có liên quan đến mức độ của bệnh và khả năng sống còn của BN. Cơn bão cytokine đặc trưng bởi sự tổng hợp nhanh chóng một lượng lớn các cytokine khác nhau bao gồm yếu tố hoại tử u - α (TNF- α), interleukin-1 (IL-1), interleukin 6 (IL-6) và interferon- γ (IFN- γ) trong cơ thể sau khi nhiễm vi sinh vật. Đây là một trong những nguyên nhân quan trọng gây ra tổn thương phổi cấp (ALI), hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) và rối loạn chức năng đa tạng ở BN nhiễm virus, đồng thời góp phần gây ra các biến cố tim mạch và tử vong [21].

Huang và CS nghiên cứu trên 41 BN COVID-19 nhận thấy nồng độ IL-1 β , IFN- γ , IP10 và MCP1 tăng cao đáng kể, dẫn đến mất cân bằng Th1/Th2 và làm tổn thương hệ miễn dịch qua trung gian tế bào T. Trong các cytokine, IL-6 có vẻ như đóng vai trò trung tâm khi sự tăng nồng độ của nó liên quan với việc khởi phát hội chứng suy hô hấp cấp (ARDS) và các kết cục bất lợi [22]. Bên cạnh đó, BN COVID-19 với nồng độ thụ thể IL-6 hoà tan (sIL-6R) tăng cao trong huyết tương cho thấy có sự tăng cường phân cắt nó khỏi bề mặt tế bào trong quá trình nhiễm trùng. Phức hợp miễn dịch IL-6 + sIL-6R có thể kích hoạt trực tiếp tín hiệu JAK-STAT toàn bộ cơ thể gây tăng tiết yếu tố tăng trưởng nội mô mạch máu (VEGF), giảm biểu hiện của E-cadherin và che đậy các tế bào ngoại mạch dị tật, dẫn đến tăng tính thấm thành mạch và thoát mạch. Ngoài ra, phức hợp IL-6 + sIL-6R cũng liên quan đến cơ chế sinh lý bệnh của tụt huyết áp và rối loạn chức năng hô hấp ở BN ARDS.

IL-6 cũng gây ra hiện tượng stress oxy hoá và rối loạn chức năng nội mô thông qua sự biến hiện quá mức của thụ thể Angiotensin II tít 21 (thụ thể AT1), từ đó thúc đẩy quá trình phì đại mạch máu, viêm và cứng mạch máu. Với cơ tim, tác dụng có lợi và có hại của IL-6 cũng đã được nghiên cứu. IL-6 có tác dụng bảo vệ tim vì nó hạn chế sự nhân lên của virus và giảm tổn thương cơ tim, tuy nhiên việc tiếp xúc lâu dài với IL-6 cũng được chứng minh có thể gây suy tim. Việc sử dụng tocilizumab trong viêm cơ tim nhằm ức chế IL-6 đã chứng minh hiệu quả làm giảm quá trình viêm và xơ hoá cơ tim, đồng thời cải thiện quá trình phosphoryl hoá và xơ cứng tế bào cơ tim [23].

Một trong những báo cáo sớm nhất là nghiên cứu của Zeng và CS (2020) đã mô tả tình trạng viêm cơ tim tối cấp ở BN COVID-19 với nồng độ IL-6 tăng cao cùng các marker chỉ điểm tổn thương cơ tim khác (troponin I, myoglobin và NT-proBNP). Nồng độ IL-6 tăng trong máu cũng liên quan đến các biến cố bất lợi của BN COVID-19 bao gồm tăng nồng độ fibrinogen, hoạt hoá quá trình đông máu, ức chế chức năng tim mạch, rối loạn chức năng tế bào nội mô mạch máu dẫn đến thoát mạch, thiếu máu mô và giảm oxy hoá máu, hậu quả là tụt huyết áp, đông máu rải rác lòng mạch (DIC) và suy đa tạng. Wo C nhận thấy nồng độ troponin I, CK-MB, IL-6, protein C phản ứng và procalcitonin trong huyết thanh BN COVID-19 có tương quan nghịch với số lượng tế bào lympho và tỷ lệ CD4/CD8, gợi ý rằng các phản ứng viêm quá mức do SARS-CoV-2 gây ra có liên quan đến các tổn thương tim mạch. Nhiều nghiên cứu trước đây cũng cho thấy các cytokine

như IL-1 β , IL-6, IL-8 và TNF- α có vai trò thúc đẩy tình trạng đông máu bằng nhiều con đường mà hậu quả là tăng tạo các huyết khối gây tắc mạch. Tình trạng viêm kéo dài cũng được chứng minh có liên quan đến tăng nồng độ D-dimer trong máu. Xu Z khám nghiệm tử thi BN COVID-19 cũng cho thấy các tế bào tiền viêm tăng cao rõ rệt, điển hình là các thụ thể CC chemokine 4+ (CCR4+), CC chemokine 6+ (CCR6+) và tế bào Th17, lý giải phần nào những tổn thương nghiêm trọng ở phổi. Kết quả khám nghiệm tử thi cũng cho thấy có sự thâm nhiễm tế bào đơn nhân trong mô cơ tim, phản ánh tình trạng viêm tại cơ tim [24].

Một điều đáng chú ý là nồng độ Ang II tăng cao ở BN nhiễm SARS-CoV-2 có thể liên quan đến đáp ứng viêm hệ thống. Nghiên cứu của Liu và CS cho thấy mức Ang II trong huyết tương của BN COVID-19 cao hơn đáng kể so với nhóm chứng khỏe mạnh, đồng thời nồng độ Ang II cũng tương quan chặt với hiệu giá virus và tổn thương phổi, gợi ý rằng SARS-CoV-2 có thể gây ra tổn thương phổi cấp do mất cân bằng hệ RAA ở BN và các con đường liên quan đến ACE2 có thể tham gia vào quá trình hình thành cơn bão cytokine. Vai trò của các tế bào miễn dịch và vai trò của Ang II sau đó đã được chứng minh:

+ Ang II hoạt hoá chất trung gian tiền viêm NF-kB kích thích các bạch cầu đơn nhân tạo ra các cytokine như MCP-1, IL-6 và TNF- α nhằm huy động các tế bào miễn dịch và kích hoạt cơn bão cytokine ở BN COVID-19.

+ Ang II kích thích sản xuất các phân tử kết dính như VCAM-1 và ICAM-1,

huy động các tế bào miễn dịch như tế bào gai và lympho T. Khi gắn với Ang II, các tế bào gai bộc lộ khả năng trường thành và di chuyển cao.

+ Ang II thúc đẩy quá trình tạo các gốc oxy hoá tự do (ROS), đóng vai trò tiền viêm để kích thích các tổn thương xung quanh mô, hoạt hoá tế bào nội mô, thoát mạch cũng như huy động các tế bào miễn dịch. Tổn thương mạch máu bởi stress oxy hoá được nhận thấy rõ trong bệnh lý xơ vữa động mạch, tăng huyết áp và các bệnh lý tim mạch khác. Tổn thương mạch máu do tình trạng oxy hoá là một trong những nguyên nhân gây nên các biến cố tim mạch ở BN COVID-19 như đột quỵ não, tổn thương tim, phổi, mạch máu và thận.

Điều này lý giải cho việc các BN COVID-19 với các bệnh lý trước đây có liên quan đến hệ RAA như tăng huyết áp, suy tim mạn tính, đái tháo đường thường có các kết cục tồi tệ hơn những BN khác. Những nhóm BN này có thể bị virus SARS-CoV-2 tấn công mạnh hơn do sự điều hoà của các thụ thể ACE2 kết hợp với phản ứng viêm hệ thống đã có từ trước kết hợp với các rối loạn chức năng tim mạch do hệ RAA gây ra trong các tế bào miễn dịch.

- Huyết khối miễn dịch:

Tổn thương trực tiếp của tế bào nội mô do virus SARS-CoV-2, ảnh hưởng của quá trình viêm và hình thành huyết khối trong bệnh lý mạch máu đều góp phần quan trọng trong sinh lý bệnh của COVID-19. ACE2 được cho là có ở cả các tế bào nội mô tĩnh mạch lẫn động mạch. Do đó, virus có thể ảnh hưởng trực tiếp đến chức năng tế bào nội mô, hình thành

các huyết khối trong tuần hoàn động - tĩnh mạch. Các nghiên cứu quan sát thấy kết quả điều trị kém ở những BN COVID-19 có liên quan đến tình trạng tăng nồng độ các sản phẩm giáng hoá fibrin trong máu (D-dimer) và giảm tiểu cầu, bằng chứng của việc kích hoạt quá trình đông máu. Hiện tượng tăng đông máu được xem như một trong những nguyên nhân chính gây tổn thương các tạng ở những BN COVID-19 nguy kịch, dựa trên bằng chứng vi huyết khối tìm thấy trong phổi, não, tim và các cơ quan khác. Tuy vậy, quá trình đông máu không chỉ bị kích hoạt bởi tổn thương nội mạc mạch máu mà còn có sự tham gia của các bạch cầu đơn nhân, tiểu cầu và bạch cầu đa nhân trung tính. Quá trình đông máu được khởi kích không chỉ bởi các yếu tố mô biểu hiện trên màng tế bào bạch cầu đơn nhân, mà còn có sự bộc lộ của các tế bào nội mạc bị tổn thương, cuối cùng dẫn đến lắng đọng fibrin và hình thành cục máu đông.

Ban đầu, tình trạng viêm các tế bào nội mạc mạch máu dẫn đến sự suy giảm chức năng, tổn thương tế bào và hiện tượng xuất bào của các thể Weibel Palade (WPBs) chứa yếu tố Von Willebrand, có vai trò trong việc huy động tiểu cầu, tăng khả năng kết dính tiểu cầu thông qua thụ thể glycoprotein 1b. Nhiều nghiên cứu đã chứng minh có sự tăng đáng kể nồng độ yếu tố Von Willebrand ở BN COVID-19 so với người bình thường.

Bạch cầu đa nhân trung tính được huy động bởi các tế bào nội mô hoạt hoá và hình thành các bẫy ngoại bào bạch cầu trung tính (Neutrophil Extracellular Traps - NETs), bên trong chứa DNA, histon và các hạt protein. Có thể xem NETs đóng vai trò như một chiếc lưới bắt giữ và kích

hoạt các tiểu cầu, hồng cầu và các yếu tố tiền đông máu để hình thành huyết khối. NETs làm tổn thương tế bào nội mạc và kích thích con đường đông máu nội sinh lẫn ngoại sinh, dẫn đến sự hình thành các vi huyết khối và rối loạn chức năng vi mạch. Các báo cáo ở BN COVID-19 nhập viện cho thấy nồng độ NETs cao tương quan thuận với tình trạng nặng của bệnh cũng như tần suất xuất hiện nhồi máu cơ tim. Việc ghi nhận sự hiện diện của tiểu cầu, bạch cầu đa nhân trung tính và các cấu trúc giống NETs trong nhu mô phổi và các vi huyết khối trong tim đã được báo cáo thông qua các khám nghiệm tử thi ở BN COVID-19. Các thí nghiệm sử dụng huyết thanh hoặc huyết tương của BN COVID-19 đã chứng minh sự hình thành NETs quá mức từ các bạch cầu đa nhân trung tính in vitro cũng ủng hộ cho giả thuyết đông máu miễn dịch này. Sau cùng, các nghiên cứu cũng tìm thấy bằng chứng chứng tỏ NETs thúc đẩy quá trình chết tế bào phế nang trong ống nghiệm. Các tự kháng thể bản chất là phospholipid cũng có thể kích hoạt NETs, điều này cho thấy những BN COVID-19 có nguy cơ tăng đông máu tương tự như BN mắc hội chứng kháng phospholipid. Nhìn chung, các dữ liệu này củng cố bằng chứng cho thấy NETs được xem như là tác nhân gây huyết khối tiềm ẩn trong các cơ quan bị ảnh hưởng bởi SARS-CoV-2. Với cơ tim, NETs có thể gây tình trạng huyết khối vi tuần hoàn, dẫn đến thiếu máu cục bộ lan toả. Ý tưởng điều trị bằng liệu pháp ức chế NETs có thể là một xu hướng mới để giảm tổn thương mô do huyết khối qua trung gian NETs ở BN COVID-19 [25]. Có thể tóm tắt quá trình hình thành vi huyết khối viêm theo các bước như sau [26]:

+ Sau khi xác định mầm bệnh thông qua các thụ thể nhận dạng (PRR), bạch cầu đơn nhân và các tế bào có nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân trình diện yếu tố mô hoạt hóa (TF) trên bề mặt của chúng và giải phóng nó tại các vị trí mầm bệnh khu trú, kích hoạt con đường đông máu ngoại sinh.

+ Tác nhân gây bệnh cũng kích thích yếu tố viêm NLRP3 trong bạch cầu đơn nhân và đại thực bào, làm giải phóng các cytokine gây viêm (IL-1 β , IL-18).

+ Các bạch cầu trung tính được huy động và đóng góp vào quá trình này thông qua việc giải phóng các bẫy ngoại bào của bạch cầu trung tính (NETs), trực tiếp kích hoạt yếu tố XII; do đó, kích hoạt con đường đông máu nội sinh.

+ NET gắn với yếu tố Von Willebrand (VWF) và huy động tiểu cầu.

+ Các histon (đặc biệt là H3 và H4) kích hoạt sự hoạt hóa tiểu cầu. Ngoài ra, các bạch cầu trung tính elastase (NE) và myeloperoxidase (MPO) trong NETs phân cắt và ức chế các yếu tố chống đông máu tự nhiên (chất ức chế yếu tố mô - TFPA) và thrombomodulin - TM).

+ Cuối cùng, NETs có thể di chuyển ra ngoại vi và gắn với TF, kích hoạt con đường đông máu ngoại sinh. Tiểu cầu hỗ trợ quá trình tạo huyết khối miễn dịch bằng cách kích hoạt con đường đông máu nội sinh thông qua việc giải phóng polyphosphat và cùng với các tế bào nội mô, có thể thúc đẩy quá trình tạo fibrin. Tiểu cầu cũng có thể được kích hoạt bởi C3a và C5a.

+ Các tiểu cầu hoạt hóa giải phóng một lượng lớn các cytokine tiền viêm trong túi ngoại bào của tiểu cầu (PEVs).

Thông qua cơ chế này, các tác nhân gây bệnh như SARS-CoV-2 sẽ bị mắc kẹt trong mạng lưới NETs và bị tiêu diệt. Quá trình tạo huyết khối miễn dịch cho phép việc tiêu diệt mầm bệnh chỉ giới hạn trong lòng mạch, hạn chế tổn thương các cơ quan lân cận. Để hạn chế hội chứng đông máu ở BN COVID-19, nhiều tác giả đề xuất dùng thuốc chống huyết khối (heparin, garadacimab - kháng thể kháng yếu tố XII, thuốc kháng kết tập tiểu cầu dipyridamol...) có thể giảm nguy cơ tử vong cho BN, đặc biệt là những BN suy hô hấp nặng cần thông khí nhân tạo xâm nhập [27]. Một số thuốc điều hòa miễn dịch cũng đang được nghiên cứu như các thuốc ức chế cytokine (ức chế IL-1, IL-6, JAKs); các thuốc ức chế NETs (ức chế neutrophil elastase, ly giải NETs bằng DNase I)... Hiện tại, FDA cũng phê chuẩn 2 thuốc ức chế bổ thể (eculizumab và ravulizumab) trong điều trị huyết khối miễn dịch ở BN COVID-19.

- Giảm oxy máu:

Do tổn thương phổi và quá trình viêm hệ thống, BN COVID-19 có thể gặp tình trạng giảm oxy máu. Như đã trình bày ở trên, virus SARS-CoV-2 gây tổn thương cấp tính đường hô hấp ở cả hệ thống mạch máu lẫn nhu mô. Hiện tượng thoát mạch cũng góp phần giảm khả năng hoạt động của tim phổi, dẫn đến giảm oxy hoá máu, biểu hiện bằng tình trạng khó thở hoặc thở nhanh. Hậu quả là tình trạng thiếu cung cấp oxy cho các cơ quan có nhu cầu cao về oxy và năng lượng, đặc biệt là tim. Sự mất cân bằng cung - cầu oxy

mà không có sự hiện diện của mảng vữa xơ cấp tính tương tự cơ chế sinh lý bệnh của nhồi máu cơ tim cấp 2, được cho là cơ chế tổn thương cơ tim chính ở BN COVID-19 có giảm oxy máu. Một mặt, ảnh hưởng của cơn bão cytokine làm giải phóng IL-6 và catecholamine làm tăng nhiệt độ cơ thể, tăng nhịp tim và mức tiêu thụ oxy cơ tim. Mặt khác, rối loạn chức năng nội mô và cơn bão cytokine cũng ảnh hưởng đến vi môi trường mô tim, có thể gây co thắt mạch vành hoặc tạo vi huyết khối trong động mạch vành, cũng dẫn đến giảm cung cấp máu nuôi tim. Phản xạ tăng nhịp tim do nhiều nguyên nhân cũng góp phần giảm tưới máu nuôi cơ tim do giảm thời gian đổ đầy. So với nhồi máu cơ tim cấp 1, nhồi máu cơ tim cấp 2 do mất cung - cầu oxy có tỷ lệ tử vong cao hơn, điều này phản ánh gánh nặng điều trị và tiên lượng khó khăn ở những BN COVID-19 có giảm oxy máu. Với BN COVID-19 nhập viện, việc biểu hiện nhồi máu cơ tim cấp 2 có thể là dấu hiệu tiên lượng nặng và đe dọa tử vong cao [28].

Quan sát trên 41 BN COVID-19, Huang C nhận thấy có 32% BN có tình trạng giảm oxy hoá máu ở các mức độ khác nhau và cần điều trị bằng các liệu pháp oxy, các BN này thường bị khó thở kèm theo đau ngực trái [22]. Việc giảm oxy hoá máu cũng được cho là nguyên nhân giảm cung cấp năng lượng cho tế bào cơ tim, dẫn đến nhiễm toan nội bào và hình thành các gốc oxy tự do (ROS) phá huỷ màng tế bào. Các dòng calci được tạo ra do quá trình giảm oxy hoá máu có thể gây ra hiện tượng apoptosis và tổn thương tế bào cơ tim. Một trong

những phương thức điều trị cần thiết là hệ thống trao đổi oxy qua màng ngoài cơ thể (ECMO) đã được ứng dụng thành công trong nhiều trường hợp giảm oxy máu kháng trị. Tuy nhiên, hiện tại mối quan tâm rất lớn là làm thế nào để quản lý đúng cách một số lượng lớn BN COVID-19 giảm oxy máu nặng trong khi các thiết bị hỗ trợ hô hấp còn hạn chế.

KẾT LUẬN

Tương tác giữa protein gai và ACE2 đóng vai trò trung tâm trong sinh bệnh học giúp virus SARS-CoV-2 xâm nhập vào tế bào vật chủ. Tổn thương hệ tim mạch do COVID-19 đến từ hai nhóm cơ chế: Cơ chế tổn thương trực tiếp được gây ra bởi nhiễm trùng của virus lên tế bào đích (tế bào cơ tim và nội mô mạch máu); cơ chế tổn thương gián tiếp thông qua các phản ứng viêm và đáp ứng miễn dịch quá mức (cơn bão cytokine), điều hòa giảm ACE2, huyết khối miễn dịch và giảm oxy máu. Các bằng chứng về tổn thương tim mạch ở BN COVID-19 hầu hết đến từ những nghiên cứu in vitro, nghiên cứu trên động vật; những quan sát mô bệnh học, giải phẫu tử thi và các nghiên cứu lớn hơn còn khá ít.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard (World Health Organization website). Available at: <https://COVID19.who.int>. Accessed 06/17/2021.
2. Kwenandar F, Japar KV, Damay V, et al. Coronavirus disease 2019 and cardiovascular system: A narrative review, *Int J Cardiol Heart Vasc* 2020; 29, 100557.

3. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder 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(2):271-280.e8.
4. Andersen K G, Rambaut A. The proximal origin of SARS-CoV-2 2020; 26(4):450-452.
5. Nishiga M, Wang DW, Han Y, et al. COVID-19 and cardiovascular disease: From basic mechanisms to clinical perspectives, *Nature reviews. Cardiology* 2020; 17(9):543-558.
6. Liu H, Gai S, Wang X, et al. Single-cell analysis of SARS-CoV-2 receptor ACE2 and spike protein priming expression of proteases in the human heart. *Cardiovasc Res* 2020; 116(10):1733-1741.
7. Wu Lin, O'Kane Aislinn M, Peng Hu, et al. SARS-CoV-2 and cardiovascular complications: From molecular mechanisms to pharmaceutical management, *Biochemical pharmacology* 2020; 178:114114-114114.
8. Bugert CL, Kwiat V, Valera IC, et al. Cardiovascular Injury Due to SARS-CoV-2, *Curr Clin Microbiol Rep*, 2021:1-11.
9. Monteil V, Kwon H, Prado P, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2, *Cell* 2020; 181(4):905-913.e7.
10. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet* 2020; 395(10234):1417-1418.
11. Bois MC, Boire NA, Layman AJ, et al. COVID-19-associated nonocclusive fibrin microthrombi in the heart. *Circulation* 2021; 143(3):230-243.
12. Tavazzi G, Pellegrini C, Maurelli M, et al. Myocardial localization of coronavirus in COVID-19 cardiogenic shock. *Eur J Heart Fail* 2020; 22(5):911-915.
13. Kwon Y, Nukala SB, Srivastava S, et al. Detection of viral RNA fragments in human iPSC cardiomyocytes following treatment with extracellular vesicles from SARS-CoV-2 coding sequence overexpressing lung epithelial. *Cells* 2020; 11(1):514.
14. Patil M, Singh S, Henderson J, et al. Mechanisms of COVID-19-induced cardiovascular disease: Is sepsis or exosome the missing link?. 2021; 236(5): 3366-3382.
15. Dosch SF, Mahajan SD, Collins AR. SARS coronavirus spike protein-induced innate immune response occurs via activation of the NF-kappaB pathway in human monocyte macrophages in vitro. *Virus Res* 2009; 142(1-2): 19-27.
16. Bussani R, Schneider E, Zentilin L, et al. Persistence of viral RNA, pneumocyte syncytia and thrombosis are hallmarks of advanced COVID-19 pathology. *EBioMedicine* 2020; 61:103104.
17. Bailey AL, Dmytrenko O, Greenberg L, et al. SARS-CoV-2 infects human engineered heart tissues and models COVID-19 myocarditis. *JACC Basic Transl Sci* 2021; 6(4):331-345.
18. Khelifaoui Hadjer, Harkati Dalal, Saleh Basil A. Molecular docking, molecular dynamics simulations and reactivity, studies on approved drugs library targeting ACE2 and SARS-CoV-2 binding with ACE2. *Journal of biomolecular Structure & Dynamics* 2020:1-17.
19. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002; 417(6891):822-828.
20. Li Juyi, Wang Xiufang, Chen Jian, et al. Association of Renin-Angiotensin system inhibitors with severity or risk of death in patients with hypertension hospitalized for Coronavirus disease 2019 (COVID-19) infection in Wuhan, China. *JAMA Cardiology* 2020; 5(7):825-830.
21. Imai Y, Kuba K, Neely GG, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell* 2008; 133(2):235-249.

22. Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel Coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* 2020; 395(10223):497-506.

23. Saha A, Sharma AR, Bhattacharya M, et al. Tocilizumab: A therapeutic option for the treatment of cytokine storm syndrome in COVID-19. *Arch Med Res* 2020; 51(6):595-597.

24. Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8(4):420-422.

25. Veras Flavio Protasio, Pontelli Marjorie Cornejo, Silva Camila Meirelles, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps

mediate COVID-19 pathology. *The Journal of experimental medicine* 2020; 217(12):e20201129.

26. Bonaventura Aldo, Vecchié Alessandra, Dagna Lorenzo, et al. Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nature Reviews Immunology* 2021; 21(5):319-329.

27. Paranjpe I, Fuster V, Lala A, et al. Association of treatment dose anticoagulation with in-hospital survival among hospitalized patients with COVID-19. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76(1):122-124.

28. Dou Q, Wei X, Zhou K, et al. Cardiovascular manifestations and mechanisms in patients with COVID-19. *Trends Endocrinol Metab* 2020; 31(12):893-904.