

新型冠状病毒肺炎患者心血管损伤机制研究进展

陈捷¹ 王宏宇^{1,2,3}

(1. 北京大学首钢医院血管医学中心, 北京 100144; 2. 北京大学医学部血管健康研究中心, 北京 100144; 3. 北京大学分子心血管学教育部重点实验室, 北京 100144)

【摘要】 2019 新型冠状病毒(2019-nCoV)是引起新型冠状病毒肺炎(COVID-19)大爆发的病毒,其通过病毒表面棘突蛋白与血管紧张素转换酶 2 受体结合而感染细胞,导致内皮细胞损伤,引起“炎症因子风暴”,造成凝血功能障碍,甚至导致死亡。随着对 COVID-19 发病机制研究的深入,COVID-19 逐渐被视为一种血管性疾病,现主要就 COVID-19 患者心血管损伤的可能机制做一综述。

【关键词】 2019-nCoV; COVID-19; 血管紧张素转换酶 2; 血管病变

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.05.004

Mechanism of Cardiovascular Damage in Patients with Corona Virus Disease 2019

CHEN Jie¹, WANG Hongyu^{1,2,3}

(1. Department of Vascular Medicine, Peking University Shougang Hospital, Beijing 100144, China; 2. Vascular Health Research Center of Peking University Health Science Center, Beijing 100144, China; 3. Key Laboratory of Molecular Cardiovascular Sciences (Peking University), Ministry of Education, Beijing 100144, China)

【Abstract】 2019-nCoV is a virus that causes the outbreak of COVID-19. It infects cells through the combination of the surface spike protein and the angiotensin-converting enzyme 2 receptor, resulting in endothelial cell injury, causing “inflammatory factor storm”, resulting in coagulation dysfunction and even death. With the development of the research on the pathogenesis of COVID-19, COVID-19 has gradually been regarded as a vascular disease. This paper mainly reviews the possible mechanism of cardiovascular injury in patients with COVID-19.

【Key words】 2019-nCoV; COVID-19; Angiotensin-converting enzyme 2; Vascular disease

自 2019 年 12 月开始,新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)成为中国乃至全球性传染性疾病,对整个世界的经济产生重大影响。COVID-19 是由 2019 新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)所引起,最开始的临床病例主要集中在呼吸系统,随着对该疾病的深入研究以及临床资料的汇总,发现 2019-nCoV 对心血管系统疾病也产生了深远的影响^[1],现主要就 COVID-19 患者心血管损伤的可能机制做一综述。

1 COVID-19 的流行病学特征

最初的 COVID-19 流行病学资料显示大多数患者为轻症表现,病死率低,在死亡病例中,大多数年龄 ≥ 60 岁,且患有基础性疾病,如高血压、心血管疾病和糖尿病等^[2]。近期研究表明,年龄 ≥ 60 岁的老年人比儿童感染的风险更高,而且患有并发症的风险也更高,而

儿童感染的可能性较小,即使感染,其症状也更轻,甚至出现无症状感染。因此,COVID-19 的发病率和严重程度在老年人(≥65 岁)中较高^[3-4]。除了年龄,不同性别感染 2019-nCoV 后的并发症也存在差异性。年轻女性感染 2019-nCoV 后其并发症发生率较低^[5]。COVID-19 主要影响肺部,引起间质性肺炎和呼吸窘迫综合征,但它也影响多个器官,特别是心血管系统。合并高血压和心血管疾病的 COVID-19 患者出现严重并发症的风险更大。在 COVID-19 患者合并的心血管疾病中,最常见的并发症包括心律失常、心脏损伤、暴发性心肌炎、心力衰竭、肺栓塞和弥散性血管内凝血^[6-7]。

2 2019-nCoV

2019-nCoV 是由宿主细胞产生的脂质膜包裹的病毒。在电子显微镜下,2019-nCoV 粒子看起来像一个

基金项目: 教育部科技发展中心产学研创新基金“智融兴教”基金(2018A02004); 国家重点研发计划(2017YFC0113005); 国家重点研发计划(2017YFC0113003); 2019 年度临床重点项目(2019-Yuan-LC-01); 2020 年首都卫生发展科研专项(首发 2020-2-6042)

通信作者: 王宏宇, E-mail: dr.hongyuwang@foxmail.com

日冕:病毒粒子呈球形,其直径为 60 ~ 140 nm,带有 8 ~ 12 nm 长的特殊尖刺,具有一定的多形性,因此被称为冠(拉丁文:corona)^[8]。2019-nCoV 属于冠状病毒,其在全球范围内存在于人类和许多不同的动物物种中。冠状病毒可分为 4 种,分别是 α -CoV、 β -CoV、 γ -CoV 和 δ -CoV,其中, β -CoV 可感染哺乳类动物,而 γ -CoV 和 δ -CoV 主要感染鸟类。所有冠状病毒的共同之处在于其基因组都是正极性的单链核糖核酸(RNA),即 RNA 的碱基序列在 5' → 3' 方向,与较晚的信使 RNA (mRNA) 相对应。冠状病毒的基因组长度为 26.4 ~ 31.7 kb,是已知 RNA 病毒中最大的 RNA 基因组^[9]。

3 COVID-19 引起心脏和血管损伤的机制

3.1 病毒通过血管紧张素转换酶 2 攻击细胞

2019-nCoV RNA 编码 4 种结构蛋白,包括核衣壳(N)蛋白、S 糖蛋白、基质(M)蛋白和包膜(E)蛋白。其中,S 糖蛋白可与人体细胞表面的血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)2 结合,进入细胞并对其造成损伤,最终导致细胞坏死^[8]。2019-nCoV 通过 ACE2 损伤血管内皮细胞,从而引起 COVID-19 患者心血管系统疾病的并发症,如心律失常、高血压、充血性心力衰竭和动脉粥样硬化^[10]。一些研究表明心脏病、高血压或糖尿病患者,如果使用增加 ACE2 的药物治疗,如 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂,发生 2019-nCoV 严重感染的风险升高^[11]。但也有相关研究表明,在接受 ACE 抑制剂或血管紧张素 II 受体阻滞剂治疗的住院患者中,无证据表明 COVID-19 导致原患疾病的严重程度增加^[12]。但鉴于 ACE 抑制剂目前已知的显著改善冠心病患者的预后,患者不应因上述理论担忧而停止服用 ACE 抑制剂^[13]。

3.2 病毒导致的细胞损伤引起“炎症因子风暴”

全身炎症和免疫细胞过度激活,导致动脉粥样硬化斑块的不稳定性增加,诱发心血管事件的发生,如急性冠脉综合征等^[14]。近期临床研究发现重症 COVID-19 患者在疾病早期表现出炎症高反应性和细胞因子风暴,表现为白介素(IL)-1、IL-2、IL-6、肿瘤坏死因子- α 、IL-7、IL-22 和 CXCL10 趋化因子配体 10 等细胞因子水平升高^[15-16]。而由炎症导致的内皮功能受损,是 COVID-19 重症患者发生心血管疾病并发症和心肌损伤的病理生理机制^[17]。组织学数据显示,在 COVID-19 重症患者的器官(肺、心、肾、皮肤和肝脏)的内皮细胞上,可发现病毒包涵体结构或弥漫性内皮炎症,并有研究证实 2019-nCoV 在人类毛细血管类器官中复制活跃^[18-19]。此外,一部分 COVID-19 患者尸检结果提示出现了血管病变、血管闭塞和脏器梗死,进一步的组织

病理学报告显示与免疫复合物介导的血管炎相关,包括单核细胞和淋巴细胞在血管内和周围浸润、血管壁增厚和局部出血^[20]。因此,由于病毒直接攻击或细胞因子风暴引发的内皮功能障碍,可引发心血管疾病,与 COVID-19 患者病情的恶化互为因果。

3.3 病毒导致凝血功能障碍

COVID-19 患者常发生血栓性事件,包括弥散性血管内凝血等。实验室检查表现为血小板减少、D-二聚体升高和凝血酶原时间延长。冠状病毒感染触发静脉血栓事件的发生涉及多种机制,包括内皮功能障碍,巨噬细胞、单核细胞、内皮细胞、血小板和淋巴细胞的激活^[21]。COVID-19 引起的严重炎症反应和内皮损伤以及潜在的并发症可能使患者易处于高凝状态,促进血栓事件的发生。当 COVID-19 患者血流动力学恶化时,应怀疑是否有血栓事件^[22-23]。既往研究提示 H3N2 等流感病毒可感染人微血管内皮,导致细胞外基质暴露于循环血液中,促进血小板的聚集,还可通过整合素(纤维连接蛋白)结合诱导血小板-肺内皮细胞黏附,最终导致血栓的形成^[24-25]。因而病毒可直接损伤血管内皮细胞,导致弥散性血管内凝血、抗磷脂综合征和血管炎,最终引起血管损伤,尤其是危重患者,多有血管组织样表现,甚至在四肢出现坏疽^[17]。如前所述,COVID-19 重症患者多合并高血压和糖尿病等血管性疾病,多数存在内皮功能障碍,因而这部分人群其血栓事件发生率明显升高,需临床高度警惕^[26]。

4 COVID-19 患者的血管防护

动脉血管内皮功能障碍、动脉硬化和斑块不稳定是心血管疾病发生和进展的病理生理基础,只有早期发现和干预亚临床期血管病变的进展,才能延缓和控制心血管事件的发生^[27]。2019-nCoV 感染可引起内皮炎症,导致内皮和微循环功能障碍,因而内皮功能正常与否以及损害程度,从一定程度上可影响 COVID-19 患者的预后。另外,动脉功能病变的表现之一就是动脉僵硬度增加,因此可通过测定动脉硬化的程度来预测未来心血管事件发生的可能性,并提前对 COVID-19 患者的血管做好防护工作,避免病情的恶化^[28-29]。对 COVID-19 患者的管理应注重以下几点。(1)内皮功能评价:内皮功能障碍既是 2019-nCoV 感染内皮细胞的结果,也是 COVID-19 患者病情加重的原因。可通过血流介导的扩张或反应性充血指数来评价。(2)动脉僵硬度评价:动脉僵硬度可通过脉搏波传导速度和心-踝血管指数来评价,动脉僵硬度的检测可预测未来心血管事件,预防 COVID-19 患者病情恶化^[30-31]。

5 展望

随着对 COVID-19 的逐渐认识,COVID-19 不仅被

视为间质性肺炎,也被视为一种血管性疾病。2019-nCoV 通过 ACE2 受体攻击内皮细胞,引起炎症因子风暴,造成内皮细胞功能障碍,以及凝血功能异常,最终引发多器官功能障碍,导致患者死亡。随着对其发病机制研究的不断深入,血管内皮功能对 COVID-19 患者病情的影响逐渐被人们重视。因此,对血管功能进行监测,以及对血管做好相应的防护工作,将为未来对 COVID-19 患者的临床诊治提供新思路。

参考文献

- [1] Zamboni P. COVID-19 as a vascular disease: lesson learned from imaging and blood biomarkers[J]. *Diagnostics* (Basel), 2020, 10(7): 440.
- [2] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析[J]. *中华流行病学杂志*, 2020, 41(2): 145-151.
- [3] Velavan TP, Meyer CG. The COVID-19 epidemic[J]. *Trop Med Int Health*, 2020, 25(3): 278-280.
- [4] Napoli C, Tritto I, Benincasa G, et al. Cardiovascular involvement during COVID-19 and clinical implications in elderly patients. A review[J]. *Ann Med Surg* (Lond), 2020, 57: 236-243.
- [5] Chen J, Jiang Q, Xia X, et al. Individual variation of the SARS-CoV-2 receptor ACE2 gene expression and regulation[J]. *Aging Cell*, 2020, 19(7): e13168.
- [6] Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(10): 1666-1687.
- [7] Kadosh BS, Garshick MS, Gaztanaga J, et al. COVID-19 and the heart and vasculature: novel approaches to reduce virus-induced inflammation in patients with cardiovascular disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2020, 40(9): 2045-2053.
- [8] Ludwig S, Zarbock A. Coronaviruses and SARS-CoV-2: a brief overview[J]. *Anesth Analg*, 2020, 131(1): 93-96.
- [9] Zheng J. SARS-CoV-2: an emerging coronavirus that causes a global threat[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(10): 1678-1685.
- [10] Clerkin KJ, Fried JA, Raikhelkar J, et al. COVID-19 and cardiovascular disease[J]. *Circulation*, 2020, 141(20): 1648-1655.
- [11] Fang L, Karakiulakis G, Roth M. Are patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection? [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4): e21.
- [12] Bean DM, Kraljevic Z, Searle T, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers are not associated with severe COVID-19 infection in a multi-site UK acute hospital trust[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(6): 967-974.
- [13] Khashkhusha TR, Chan JSK, Harky A. ACE inhibitors and COVID-19: we don't know yet[J]. *J Card Surg*, 2020, 35(6): 1172-1173.
- [14] Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, et al. COVID-19 and cardiovascular consequences: is the endothelial dysfunction the hardest challenge? [J]. *Thromb Res*, 2020, 196: 143-151.
- [15] Mehta P, McAuley DF, Brown M, et al. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1033-1034.
- [16] López-Collazo E, Avendaño-Ortiz J, Martín-Quirós A, et al. Immune response and COVID-19: a mirror image of sepsis[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14): 2479-2489.
- [17] Zhang W, Zhao Y, Zhang F, et al. The use of anti-inflammatory drugs in the treatment of people with severe coronavirus disease 2019 (COVID-19): the perspectives of clinical immunologists from China[J]. *Clin Immunol*, 2020, 214: 108393.
- [18] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19[J]. *Lancet*, 2020, 395(10234): 1417-1418.
- [19] Kaur S, Tripathi DM, Yadav A. The enigma of endothelium in COVID-19[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 989.
- [20] Yao XH, Li TY, He ZC, et al. A pathological report of three COVID-19 cases by minimal invasive autopsies[J]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*, 2020, 49(5): 411-417.
- [21] Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past[J]. *J Clin Virol*, 2020, 127: 104362.
- [22] Bikkdeli B, Madhavan MV, Jimenez D, et al. COVID-19 and thrombotic or thromboembolic disease: implications for prevention, antithrombotic therapy, and follow-up: JACC state-of-the-art review[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(23): 2950-2973.
- [23] Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4): 268-277.
- [24] Sugiyama MG, Gamage A, Zyla R, et al. Influenza virus infection induces platelet-endothelial adhesion which contributes to lung injury[J]. *J Virol*, 2015, 90(4): 1812-1823.
- [25] Armstrong SM, Wang C, Tigdi J, et al. Influenza infects lung microvascular endothelium leading to microvascular leak: role of apoptosis and claudin-5[J]. *PLoS One*, 2012, 7(10): e47323.
- [26] Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, et al. Hypertension, thrombosis, kidney failure, and diabetes: is COVID-19 an endothelial disease? A comprehensive evaluation of clinical and basic evidence[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1417.
- [27] 蒋姍彤, 王宏宇. 基于北京血管健康分级指导的智能化全生命周期心脏和血管健康管理[J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2019, 13(11): 868-871.
- [28] 中国医药教育协会血管医学专业委员会, 中华医学会北京心血管病分会血管专业学组, 北京大学医学部血管疾病社区防治中心. 中国血管健康评估系统应用指南(2018 第三次报告) [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(37): 2955-2967.
- [29] Liu H, Wang H. Early detection system of vascular disease and its application prospect[J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1723485.
- [30] Liu J, Liu H, Zhao H, et al. Descriptive study of relationship between cardio-ankle vascular index and biomarkers in vascular-related diseases[J]. *Clin Exp Hypertens*, 2017, 39(5): 468-472.
- [31] Shimizu K, Takahashi M, Shirai K. A huge earthquake hardened arterial stiffness monitored with cardio-ankle vascular index[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2013, 20(5): 503-511.

收稿日期: 2020-09-18