

新型冠状病毒与SARS病毒的相似性及对心脏的影响

谭斯露^{1,2} 何胜虎¹

(1. 江苏省苏北人民医院心内科, 江苏 扬州 225001; 2. 中南大学, 湖南 长沙 410083)

【摘要】2019新型冠状病毒(2019-nCoV)肺炎于2019年12月在湖北省武汉市爆发,随之在全国流行,世界许多国家均出现感染病例,这是距严重急性呼吸综合征和中东呼吸综合征等事件后冠状病毒对世界公共卫生风险的再一次警告。现有研究显示2019-nCoV与严重急性呼吸综合征冠状病毒(SARS-CoV)具有同源性。现就冠状病毒的一般特征、2019-nCoV与SARS-CoV二者的相似性以及对心脏的影响进行综述。

【关键词】新型冠状病毒;严重急性呼吸综合征;心脏损伤;心血管系统

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.09.015

Similarity of Novel Coronavirus and SARS Virus and Their Effects on Heart

TAN Silu^{1,2}, HE Shenghu¹

(1. Department of Cardiology, Northern Jiangsu People's Hospital, Yangzhou 225001, Jiangsu, China; 2. Central South University, Changsha 410083, Hunan, China)

【Abstract】The outbreak of a novel coronavirus(2019-nCoV) pneumonia in Wuhan, Hubei Province, in December 2019, was followed by an epidemic throughout the country, and there were cases in many countries around the world, which is another warning of coronavirus to the world public health after SARS and MERS. Existing studies show that 2019-nCoV and SARS-CoV are homology. This article reviews the general characteristics of coronavirus, the similarities between 2019-nCoV and SARS-CoV, and their impacts on the heart.

【Key words】Novel coronavirus; Severe acute respiratory syndrome; Heart injury; Cardiovascular system

1 前言

冠状病毒是一种包膜型无节段阳性RNA病毒,属于冠状病毒科和套病毒目,广泛分布于人类和其他哺乳动物^[1]。冠状病毒包括四个属:α冠状病毒、β冠状病毒、γ冠状病毒和δ冠状病毒。其中2019新型冠状病毒(2019-nCoV)与严重急性呼吸综合征(SARS)冠状病毒(SARS-CoV)同属于β冠状病毒(表1)。在对人类致病的几种冠状病毒中,大多数与轻微的临床症状有关^[2]。除了两个显著的例外:SARS-CoV于2002年11月在中国南方广东省出现^[3],于2002—2003年在26个国家中造成8 000多例感染和774例死亡^[4]。中东呼吸综合征(MERS)冠状病毒(MERS-CoV),于2012年在沙特阿拉伯首次被发现^[5],导致自2012年9月以来,共有2 494例实验室确认的感染病例和858例死亡病例,其中

38例是在传入韩国之后死亡的^[6-7]。

自2019年12月8日以来,中国湖北省武汉市报告了几例不明原因的肺炎,2020年1月7日,中国疾病预防控制中心从1例患者的咽拭子样本中鉴定出一种新型冠状病毒,并随后被世卫组织命名为2019-nCoV。新出现的病原体成为β冠状病毒的新成员,与几种蝙蝠冠状病毒和SARS-CoV密切相关^[8]。新型冠状病毒的再次出现,引起全世界的密切关注。冠状病毒可感染人和动物的呼吸、循环和消化等多个系统,其对心脏影响如何?2019冠状病毒病(COVID-19)对心脏损伤的机制?是心血管专业关注的焦点之一。

2 2019-nCoV与SARS-CoV的相似性

2.1 2019-nCoV与SARS-CoV的结构相似性

冠状病毒的基因组为单链正链RNA,具有5'-帽结

构和3'-poly (A) 尾结构。石正丽研究团队从早期5例COVID-19患者样本中获得了2019-nCoV的全基因组序列, 来自5例患者的病毒序列相似性达到99.9%, 与SARS-CoV的序列一致性为79.5%^[9]。通过对病毒保守蛋白氨基酸分析发现2019-nCoV与SARS-CoV均属于SARS相关冠状病毒。研究团队发现, 2019-nCoV能感染表达人血管紧张素转换酶 2 (ACE2) (SARS-CoV的细胞受体) 的非敏感细胞, 表明2019-nCoV可利用SARS-CoV的受体入侵细胞^[9], 即二者有相同的宿主细胞受体。对比之前已解析出来的SARS-CoV与ACE2的相互作用^[10], Jason McLellan科学研究团队进一步报道了2019-nCoV表面的Spike (S) 蛋白到底由哪些氨基酸与ACE2受体相互作用。最新解析结果发现2019-nCoV S蛋白以三聚体形态存在, 每一个单体中约1 300多个氨基酸, 其中300多个氨基酸构成了受体结合域 (RBD), 即S蛋白

与ACE2相联结的地方^[11]。另该研究得出2019-nCoV S蛋白的总体结构与SARS-CoV S蛋白相似, 均方根偏差为3.8个, 超过959 C α 原子。这两种结构之间最大的区别之一 (尽管相对较小) 是RBD在各自向下构象中的位置。向下构象中的SARS-CoV S蛋白受体结合域紧贴邻近原生质体的N端结构域, 而向下构象中的2019-nCoV S蛋白受体结合域则与三聚体的中心腔更接近。尽管观察到了这一构象差异, 但当2019-nCoV S蛋白的单个结构域与SARS-CoV S蛋白的对应结构域对齐时, 它们反映了这两种蛋白质之间高度的结构同源性^[11]。基于基因序列的研究, 二者在基因结构等方面相似, 2019-nCoV与SARS-CoV诊断试验也相似, 2019-nCoV临床标本的诊断试验用rRT-PCR方法进行, 它有三个核衣壳基因靶点和一个阳性对照靶点^[12]。

表1 冠状病毒亚科分属

亚科分属	冠状病毒种类
α 冠状病毒	HCoV-229E、HCoV-NL63、TGEV
β 冠状病毒	Bat-SL ZC45、Bat-SL ZXC、2019-nCoV、SARS-CoV、MERS-CoV、HKU-1
γ 冠状病毒	IBV、SW1
δ 冠状病毒	HKU11、HKU17

2.2 2019-nCoV与SARS-CoV的感染相似性

在SARS-CoV感染中, 蝙蝠是天然的宿主, 另一种动物蒙面灵猫也是中间宿主^[13], 根据目前的数据, 导致武汉疫情的2019-nCoV可能最初也由蝙蝠宿主, 并可能通过目前在华南海鲜市场出售的未知野生动物传播给人类^[8]。在传播途径上, 二者都存在人与人传播; 免疫发病机制方面, 也具有某些相似性。S蛋白与ACE2的结合及其受体的下调以及促炎细胞因子与趋化因子的上调均参与疾病的发病机制。钟南山教授研究团队采用回顾性研究, 分析了99例确诊COVID-19患者的流行病学调查结果。研究得出2019-nCoV可能主要作用于淋巴细胞, 特别是T淋巴细胞, SARS-CoV也是如此, 并分析淋巴细胞损伤可能是导致患者病情恶化的重要因素。同样观察到患病性别差异, 99例患者中男性占多数, 共67例 (68%)^[14]。这一现象同样在SARS和MERS患者中有所体现^[15], 这与病毒对宿主的免疫应答机制息息相关。

女性对病毒感染的易感性降低可能是受到X染色体和性激素的保护, 正是因为X染色体和性激素在先天免疫和适应性免疫中起着重要作用^[16]。2019-nCoV与SARS-CoV均可导致严重甚至致命的急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和多脏器功能衰竭。ARDS的进展也与促炎细胞因子上调有关, 特别是白介素 (IL) -1 β 、IL-8、IL-6、趋化因子配

体10和趋化因子配体2^[17-18]。早期也有研究表明, SARS患者血清中促炎细胞因子 (如IL-1 β 、IL-6、IL-12、 γ 干扰素、干扰素诱导蛋白10和单核细胞趋化蛋白1) 的增加与肺部炎症和广泛的肺损伤有关^[19]。现研究中, 2019-nCoV患者也有大量的IL-1 β 、 γ 干扰素、干扰素诱导蛋白10和单核细胞趋化蛋白1可能导致Th1细胞反应^[1]。以上诸多研究表明2019-nCoV与SARS-CoV在感染方面, 无论是传染源、传播方式及途径, 还是免疫发病机制都具有一定的相似性。

3 2019-nCoV与SARS-CoV受累心脏相关表现

2019-nCoV与SARS-CoV感染后均可出现典型的呼吸系统症状, 但也有少部分患者以心血管系统症状首发, 如心悸、胸闷和低血压等, Liu等^[20]研究报道137例患者中10例 (7.3%) 以心悸为首发症状。COVID-19与病毒相关性心脏损伤均可引起上述症状, 两者可合并发生, 也可单独存在。根据目前的一系列研究报告, 部分COVID-19患者往往合并心血管基础疾病 (表2), 2019-nCoV感染患者也存在不同程度的心脏损伤。钟南山院士团队对全国30个省市1 099例患者的抽样调查结果显示, 其中657例患者中90例 (13.7%) 肌酸激酶升高 (>200 U/L)^[21]。Wang等^[22]的研究数据显示16.7%的COVID-19患者出现心律失常, 7.2%的患者超敏肌钙蛋

白I升高。Yang等^[23]的研究发现23%的患者超敏肌钙蛋白I升高。对2019-nCoV感染患者的研究中,发现少数患者患病初期发生暴发性心肌炎,高病毒载量可能与暴发性心肌炎的高风险有关^[24],Chen等^[14]的研究中有1例患者发病5 d后出现暴发性心肌炎,与心脏功能相关的生化指标,即肌酸激酶、肌红蛋白、肌钙蛋白I和脑钠肽显著升高,超声心动图显示左室射血分数为32%,左心室

直径为61 mm。首例COVID-19患者尸检病理结果显示心脏组织间质有少量单核炎性细胞,但无其他实质性的损害^[25],2019-nCoV部分重症患者和危重症患者也都出现心电图改变和心肌酶谱等异常,相关指标的出现可能提示心脏受累损伤和预后不良。2019-nCoV感染的相关心脏电生理及心脏病理机制仍需进一步研究。

表 2 2019-nCoV感染合并心血管疾病

研究团队	总例数 (n)	合并心血管疾病例数及比例 [n(%)]
Huang 等 ^[1]	41	6 (15%)
Chen 等 ^[14]	99	40 (40%)
Guan 等 ^[21]	1 099	27 (2.5%)
Wang 等 ^[22]	138	20 (14.5%)
Yang 等 ^[23]	52	5 (10%)

临床资料显示有相当一部分SARS患者出现心肌酶谱异常和/或心律失常。周光德课题组曾证实SARS-CoV能感染心肌细胞^[26-27],该课题组通过研究6例SARS死亡病例材料,发现SARS患者的心脏损伤表现为心肌细胞空泡变性、萎缩和少数心肌细胞肌浆溶解,心肌间质轻度水肿、少量炎细胞浸润及轻度小血管炎,Macchiavello染色示心肌细胞胞质内偶见病毒包涵体,病毒包涵体位于心肌细胞的胞浆内,神经纤维组织内未发现病毒包涵体。核酸原位杂交示少部分心肌细胞及心脏传导系统特化心肌细胞内呈现明确的冠状病毒(SARS-CoV)阳性杂交信号^[28]。进一步证实SARS-CoV能感染心肌细胞,而且可感染心脏传导系统中的特化心肌细胞,引起心脏轻度病毒性心肌炎性改变,为SARS患者临床上心脏相关表现提供了病理学依据。Yu等^[29]通过对121例患者采用队列研究,报告了SARS可能导致一些心血管并发症。该研究发现最常见的情况是心动过速,即使在无发烧的情况下也会发生。在随访期间,近40%的患者会持续心动过速。其他并发症包括低血压、心动过缓和心脏肿大,其中大部分是自限性的。

尽管2019-nCoV与SARS-CoV对心脏损伤的具体机制尚不明确,可能与炎性细胞因子风暴有关^[1],ACE2受体的表达在心脏损伤中也可能发挥了作用。总的来说,发病过程中存在冠状病毒直接损伤、免疫诱导性损伤和继发性损伤等因素的综合作用影响机体,也包括缺氧、继发感染、激素和抗病毒药物的应用等,这些也可能是导致患者出现心脏并发症的影响因素,综合目前相关临床表现及实验室检查结果,二者通过多种机制影响心血管系统,不论患者是否合并心血管基础疾病,一旦受累心脏,多数呈现重症表现。

4 结论

2019-nCoV与SARS-CoV有不少相似之处,二者不仅累及肺脏可导致ARDS,肺外其他器官受累情况也应予以关注。本文着重归纳了心脏受累的相关表现。近期有不少病理研究团队进行2019-nCoV感染患者遗体解剖,通过对病理变化与临床变化的对比研究揭示发病机制,总结诊疗经验,从而提高救治能力和防控效果,值得期待。

参 考 文 献

- [1] Huang C,Wang Y,Li X,et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan,China[J]. *Lancet*,2020,395(10223):497-506.
- [2] Su S,Wong G,Shi W,et al. Epidemiology,genetic,recombination,and pathogenesis of coronaviruses[J]. *Trends Microbiol*,2016,24(6):490-502.
- [3] Peiris JS,Yuen KY,Osterhaus AD,et al. The severe acute respiratory syndrome[J]. *N Engl J Med*,2003,349(25):2431-2441.
- [4] Chan-Yeung M,Xu RH. SARS:epidemiology[J]. *Respirology*,2003,8 suppl(suppl 1):S9-S14.
- [5] Zaki AM,van Boheemen S,Bestebroer TM,et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia[J]. *N Engl J Med*,2012,367(19):1814-1820.
- [6] Lee J,Chowell G,Jung E. A dynamic compartmental model for the Middle East respiratory syndrome outbreak in the Republic of Korea:a retrospective analysis on control interventions and superspreading events[J]. *J Theor Biol*,2016,408:118-126.
- [7] Lee JY,Kim YJ,Chung EH,et al. The clinical and virological features of the first imported case causing MERS-CoV outbreak in South Korea,2015[J]. *BMC Infect Dis*,2017,17(1):498.
- [8] Lu R,Zhao X,Li J,et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus:implications for virus origins and receptor binding[J]. *Lancet*,2020,395(10224):565-574.
- [9] Zhou P,Yang XL,Wang XG,et al. A pneumonia outbreak associated with a new

- chronic obstructive pulmonary disease (ADMA in COPD)[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4):6062-6071.
- [13] Shivkar RR, Abhang SA. Ratio of serum asymmetric dimethyl arginine(ADMA)/nitric oxide in coronary artery disease patients[J]. *J Clin Diagn Res*, 2014, 8(8):CC04-CC06.
- [14] Lee M, Rey K, Besler K, et al. Immunobiology of nitric oxide and regulation of inducible nitric oxide synthase[J]. *Results Probl Cell Differ*, 2017, 62:181-207.
- [15] Blitzer ML, Lee SD, Creager MA. Endothelium-derived nitric oxide mediates hypoxic vasodilation of resistance vessels in humans[J]. *Am J Physiol*, 1996, 271(3 Pt 2):H1182-H1185.
- [16] Song MY, Zwemer CF, Whitesall SE, et al. Acute and conditioned hypoxic tolerance augmented by endothelial nitric oxide synthase inhibition in mice[J]. *J Appl Physiol*(1985), 2007, 102(2):610-615.
- [17] Luneburg N, Siques P, Brito J, et al. Long-term intermittent exposure to high altitude elevates asymmetric dimethylarginine in first exposed young adults[J]. *High Alt Med Biol*, 2017, 18(3):226-233.
- [18] Sattılmışoğlu H, Özhan H, Albayrak S, et al. Relation of asymmetric dimethylarginine levels with conventional risk score systems in the healthy subjects with positive family history for coronary artery disease[J]. *Anadolu Kardiyol Derg*, 2011, 11(2):114-118.
- [19] Jacobi J, Maas R, Arend M, et al. Effect of lowering asymmetric dimethylarginine(ADMA) on vascular pathology in atherosclerotic ApoE-deficient mice with reduced renal mass[J]. *Int J Mol Sci*, 2014, 15(4):5522-5535.
- [20] Siques P, Brito J, Schwedhelm E, et al. Asymmetric dimethylarginine at sea level is a predictive marker of hypoxic pulmonary arterial hypertension at high altitude[J]. *Front Physiol*, 2019, 10:651.
- [21] Vögeli A, Ottiger M, Meier MA, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts long-term outcome in patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lung*, 2017, 195(6):717-727.
- [22] Scott JA, North ML, Rafii M, et al. Asymmetric dimethylarginine is increased in asthma[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(7):779-785.
- [23] Vogeli A, Ottiger M, Meier MA, et al. Admission levels of asymmetric and symmetric dimethylarginine predict long-term outcome in patients with community-acquired pneumonia[J]. *Respir Res*, 2017, 18(1):1-12.
- [24] 崔源源, 王欣, 刘剑刚, 等. 肿瘤坏死因子- α 通过内皮型一氧化氮合酶和小凹蛋白-1 介导内皮细胞功能失调的研究[J]. *心血管病学进展*, 2016, 37(6):625-628.
- [25] Pernow J, Jung C. Arginase as a potential target in the treatment of cardiovascular disease: reversal of arginine steal?[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 98(3):334-343.
- [26] Durante W. Role of arginase in vessel wall remodeling[J]. *Front Immunol*, 2013, 4:111.
- [27] Siques P, López de Pablo AL, Brito J, et al. Nitric oxide and superoxide anion balance in rats exposed to chronic and long term intermittent hypoxia[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014:610474.
- [28] Klinger JR, Kadowitz PJ. The nitric oxide pathway in pulmonary vascular disease[J]. *Am J Cardiol*, 2017, 120(8S):S71-S79.

收稿日期: 2020-03-04

(上接第 949 页)

- coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):270-273.
- [10] Wang M, Hu Z. Bats as animal reservoirs for the SARS coronavirus: hypothesis proved after 10 years of virus hunting[J]. *Virol Sin*, 2013, 28(6):315-317.
- [11] Wrapp D, Wang N, Corbett KS, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. *Science*, 2020, 367(6483):1260-1263.
- [12] Holshue ML, DeBolt C, Lindquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(10):929-936.
- [13] Elfadil AA, Ahmed AG, Abdalla MO, et al. Epidemiological study of Middle East respiratory syndrome coronavirus infection in dromedary camels in Saudi Arabia, April-May 2015[J]. *Rev Sci Tech*, 2018, 37(3):985-997.
- [14] Chen N, Zhou M, Dong X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):507-513.
- [15] Badawi A, Ryoo SG. Prevalence of comorbidities in the Middle East respiratory syndrome coronavirus(MERS-CoV): a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2016, 49:129-133.
- [16] Jaillon S, Berthenet K, Garlanda C. Sexual dimorphism in innate immunity[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2019, 56(3):308-321.
- [17] Binnie A, Tsang JL, Dos Santos CC. Biomarkers in acute respiratory distress syndrome[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(1):47-55.
- [18] Williams AE, Chambers RC. The mercurial nature of neutrophils: still an enigma in ARDS?[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2014, 306(3):L217-L230.
- [19] Wong CK, Lam CWK, Wu AKL, et al. Plasma inflammatory cytokines and chemokines in severe acute respiratory syndrome[J]. *Clin Exp Immunol*, 2004, 136(1):95-103.
- [20] Liu K, Fang YY, Deng Y, et al. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in Hubei Province[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020, 133(9):1025-1031.
- [21] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18):1708-1720.
- [22] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020, 323(11):1061-1069.
- [23] Yang X, Yu Y, Xu J, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(5):475-481.
- [24] Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3):364-374.
- [25] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(4):420-422.
- [26] 赵景民, 周光德, 孙艳玲, 等. 严重急性呼吸综合征的临床病理及发病机制研究[J]. *中华实验和临床病毒学杂志*, 2003, 17(3):217.
- [27] 赵景民, 周光德, 孙艳玲, 等. 1例地方非典型肺炎病例病理及病原学发现[J]. *解放军医学杂志*, 2003, 28(5):379.
- [28] 周光德, 赵景民, 王松山. SARS冠状病毒对心脏及其传导系统影响的病理学研究[J]. *解放军医学杂志*, 2014, 29(1):52-54.
- [29] Yu CM, Wong RS, Wu EB, et al. Cardiovascular complications of severe acute respiratory syndrome[J]. *Postgrad Med J*, 2006, 82(964):140-144.

收稿日期: 2020-03-12