

2019 冠状病毒病的心血管表现

汪汉 刘汉雄 蔡琳

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心内科, 四川 成都 610031)

【摘要】 目前,2019 新型冠状病毒已扩散至全球 100 多个国家,感染人数为 160 余万,死亡率高,对人类生命安全造成严重威胁。除累及呼吸系统造成呼吸衰竭外,与病毒感染相关的心肌损伤也逐渐受到重视。现将其与严重急性呼吸综合征比较,阐释 2019 冠状病毒病相关心肌损伤的发病机制、病理学改变、高危人群、临床表现、诊断、治疗以及预后。

【关键词】 新型冠状病毒;2019 冠状病毒病;心肌损伤;免疫;炎症

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.11.011

Cardiovascular Profiles in Corona Virus Disease 2019

WANG Han, LIU Hanxiong, CAI Lin

(Department of Cardiology, The Third People's Hospital of Chengdu, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 2019 novel coronavirus has spread to more than 100 countries around the world. The number of people infected has reached more than 1.6 million, and the mortality rate is high, which poses a serious threat to human life and safety. In addition to respiratory diseases, myocardial injury related to virus infection has been paid more and more attention. In this paper, we compared it with SARS to explain the pathogenesis, pathological changes, high-risk population, clinical manifestation, diagnosis, treatment and prognosis of novel coronavirus disease-related myocardial injury.

【Key words】 Novel coronavirus; Corona virus disease 2019; Myocardial injury; Immunity; Inflammation

2019 年 12 月份以来,湖北省武汉市连续出现多例 2019 冠状病毒病 (corona virus disease 2019, COVID-19) 患者,该病主要以急性呼吸道症状为主,已被规定为乙类传染病,按甲类传染病管理^[1]。截至 2020 年 4 月 10 日,全球共确诊 160 万余人。COVID-19 主要以发热、干咳以及全身乏力为主要症状,可进展为肺炎,严重者发展至呼吸衰竭和多器官功能衰竭,病死率较高^[2]。与严重急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS) 类似,COVID-19 多累及呼吸系统,其合并心血管系统的研究较少,现将 COVID-19 与 SARS 进行比较,主要探讨 COVID-19 患者的心血管表现。

1 COVID-19 与 SARS

2002 年 11 月,广东佛山发现了第一例 SARS,致病病原体被命名为 SARS-CoV,宿主为中华菊头蝠,截至 2003 年 6 月,扩散至全球 30 余个国家,确诊患者 8 000 多例,病死率约为 10%^[3]。17 年后,COVID-19 在湖北省武汉市暴发,其潜伏期更长,传染更为隐蔽,

致病病原体为 2019 新型冠状病毒 (2019-nCoV),可能宿主为蝙蝠,目前疫情扩散至全球 100 多个国家,感染患者约 150 万,病死率为 1%~12%。

2019-nCoV 是一种跨膜糖蛋白,以血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 为主要受体,感染 II 型肺泡细胞及纤毛支气管上皮细胞,复制并逐渐导致细胞病变^[4]。其机制与 SARS 感染人体的机制类似,但 2019-nCoV 与 ACE2 的亲合性约为 SARS-CoV 的 10~20 倍,且会引起更强烈的炎症风暴^[5]。

COVID-19 以急性呼吸道症状为主要临床表现,与 SARS-CoV 感染也有较多的临床相似处。例如其前驱症状均多为非特异性的发热、咳嗽、乏力及肌肉疼痛,病情进展可出现呼吸困难^[6]。但感染 2019-nCoV 的人群中,可出现大量无症状感染者,目前国内的防治重点也转入对无症状感染者的防治。

与 SARS 类似,COVID-19 尚无特效药物,对症支持可能是目前最主要的治疗方法。瑞德西韦、恢复期患者血浆及单克隆抗体可能值得期待,但需进一步高

质量证据证实。此外,针对细胞因子炎症风暴的免疫治疗药物如白介素家族拮抗剂、肿瘤坏死因子阻滞剂以及氯喹等尚在进一步的研究中。传统中医药的作用也需进一步评估。

COVID-19 在全世界的传播仍未尘埃落定,但从目前数据来看,与 SARS 的病死率差异仍较大;此外,年龄、合并基础疾病以及及时救治时间仍是与预后最相关的三个因素^[1,6-7]。

综上,COVID-19 与 SARS 的相同之处很多,需注意二者之间的不同点,如 COVID-19 的潜伏期更长,传染更为隐蔽,可能会诱导较为强烈的炎症风暴,治疗颇为棘手。

2 COVID-19 合并心血管疾病

2.1 基本机制

COVID-19 引起的心脏损伤机制实证较少,结合 SARS 的相关研究,笔者推导其可能机制如下。

2.1.1 病毒对心肌的直接损伤

SARS 患者中心肌细胞内存在病毒包涵体,推测 SARS-CoV 对心肌存在直接损伤^[8]。研究人员证实 2019-nCoV 通过 S 蛋白与 ACE2 (高表达于人体心脏组织)结合进入人体细胞,但根据 COVID-19 的相关检查及尸检结果,COVID-19 对心脏的直接损伤作用可能较小^[9]。

2.1.2 病毒引起的免疫/炎症反应

细胞炎症风暴与 SARS 疾病严重程度及合并的心血管疾病相关,已有研究证实 COVID-19 患者中细胞因子的大量释放可激活 T 辅助细胞 1 (Th1) 及 T 辅助细胞 2 (Th2),但炎症风暴与 Th1/Th2 失衡孰因孰果,目前也不得而知^[1,10]。最近北京协和医院的初步研究^[11]发现,在 COVID-19 危重症中,约 40% 患者出现抗磷脂抗体阳性,其他自身抗体少见,其中部分患者出现严重血栓事件,考虑该现象应为病毒感染诱发免疫紊乱以及抗磷脂抗体综合征,提示免疫紊乱与凝血异常存在密切联系。

2.1.3 继发性损伤

类似 SARS,重症 COVID-19 常合并急性呼吸窘迫综合征/呼吸衰竭,可进一步继发心血管病变;此外,由于肺部感染和休克导致的全身情况如低蛋白血症、缺氧和机体代偿性代谢增加等情况也可导致供氧失衡和心脏负荷增加,从而诱发原有的心血管疾病。

2.1.4 药物因素

长程大剂量的糖皮质激素及抗病毒药物的使用也可导致心脏急性或慢性损伤。在早期,临床上大量使用利巴韦林治疗 COVID-19,该药在治疗 SARS 时已被报道可能导致心率减慢;目前在欧美国家广泛使用的磷酸氯喹也可导致房室传导阻滞、室性期前收缩和 QT

间期延长,甚至出现恶性心律失常。

2.1.5 心理因素

轻重症患者均可出现焦虑和抑郁等情况,可能进一步加重心理应激,导致心脏抑制,诱发心脏疾病。

2.2 病理表现

中国研究者^[12-13]于 2003 年通过尸检发现:肺及免疫系统是 SARS 的主要靶器官,主要病理损伤为肺泡弥漫性损伤、淋巴结和脾出血坏死及萎缩,而肝、肾及心脏仅存在散在的灶性坏死。心脏的病理改变是心肌细胞空泡变性和萎缩、部分肌浆溶解、间质水肿、少量炎性细胞/淋巴细胞浸润以及轻度小血管炎。进一步的原位杂交也提示 SARS 患者心肌细胞及心脏传导细胞呈冠状病毒阳性杂交信号。

2020 年 2 月,《The Lancet》杂志刊登全球第一例 COVID-19 尸检结果^[9],提示其病理学特征与 SARS 类似,但肺部纤维化较少,而血性分泌物较多;其心肌细胞无明显损伤,而仅有少量炎症细胞浸润、部分血管内皮脱落、内膜炎症及血栓形成。该研究提示尽管心脏存在大量 ACE2 受体,但心脏可能并不是 COVID-19 的主要靶攻击器官。该患者自罹患 COVID-19 发病至死亡均无心脏受损表现,因此,进一步的尸检研究应继续关注。

2.3 高危人群

截至目前为止,尚无试验探讨 COVID-19 发生心血管事件的相关因素,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第七版)^[14]指出:人群普遍易感。那么,哪些人群可能是高危人群呢?合并更多心血管疾病危险因素的人群是否更易感呢?

目前判断高危人群的主要依据“ACE2 是 2019-nCoV 的结合受体,二者间具有极高的亲和力”这一观点,以不同人群组织细胞的 ACE2 表达量多少为主要依据。

以吸烟为例^[15],生物信息学分析描述吸烟与 ACE2 高表达相关,而亚裔男性的吸烟率远高于女性,因此,亚裔男性吸烟者似乎更易感 COVID-19。在中国早期的横断面研究中,罹患 COVID-19 人群中吸烟的比例似乎更低,但该种情况应与纳入人群相关,目前并不支持吸烟是任何感染 2019-nCoV 的诱因。另外一些研究者^[16]也发现肥胖者脂肪组织更丰富,ACE2 受体总量更大。合并高血压及糖尿病人群也可能易感 COVID-19,但目前尚无实证。

目前尚不能证实以上几类人群是否更易罹患 COVID-19,更肯定的结论需更严格、科学和高质量的临床试验。

2.4 临床表现

SARS 患者心肌损伤并不少见。主要表现在以下

三个方面^[17]:心肌酶学、心电图以及心脏彩色超声的异常。其心肌酶学异常,可能源自肝脏受损,部分研究报道肌钙蛋白改变者甚少。其心电图以窦性心动过速、ST-T 段改变、QT 间期延长和房室传导阻滞为多见,少有研究报道恶性心律失常。其心脏彩色超声异常改变者并不多见,以舒张功能异常的亚临床改变多见,严重者可能会出现右心增大或全心增大,但以上心脏形态改变大多随病情好转而恢复,极少数患者可能产生一过性肺动脉高压,与患者肺部急性炎症、负氮平衡合并低蛋白血症、心肌细胞缺血甚或血栓形成有关。

COVID-19 患者多为普通型及轻型,据目前有限报道,发生心脏损伤的基本情况与 SARS 类似,约 8% 的 COVID-19 患者出现心肌损伤,主要以心肌酶学和肌钙蛋白改变为主,部分患者存在心电图非特异性表现,临床上考虑病毒性心肌炎可能,部分重症患者可能出现爆发性心肌炎^[1,6,18]。截至目前为止,基本情况总结如下。

2.4.1 临床症状

以心悸和胸痛为首发症状的患者并不少见,但对发热合并胸膜炎的患者,这两种症状也很常见,目前不能将之归于累及心脏。

2.4.2 实验室检查

心肌酶学及肌钙蛋白的异常非常常见。在已报道的研究^[1,6]中,肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸脱氢酶以及高敏肌钙蛋白 I 的升高约占所有患者的 7.2% ~ 76%,考虑到肝脏损伤的影响、样本量以及研究性质的缺陷,这个数据不一定完全真实。最近武汉大学黄从新团队^[18]在一项回顾性队列研究中发现约 19.7% 的 COVID-19 患者在住院期间出现血清高敏肌钙蛋白 I 的升高,其中约 51.2% 的患者死亡,其死亡风险约增加了 3 倍。在肌钙蛋白升高的患者中,胸部 CT 异常、合并症多以及需呼吸机治疗的情况比例较高。血清高敏肌钙蛋白 I 是一个较高特异性的心肌损伤标志物,该研究说明心肌损伤在 COVID-19 中并不少见,且可能与其预后密切相关。

2.4.3 心电图表现

COVID-19 患者约 16.7% 有心律失常,其中,窦性心动过速最常见,房室传导阻滞、期前收缩、心房颤动及心房扑动也有一定的比例^[19]。最初认为,窦性心动过速与 COVID-19 患者发热和心理应激相关,然而其体温升高幅度与心率增高并不成比例。

2.4.4 合并心血管疾病^[20-21]

(1)心力衰竭:约 20% 的患者合并心力衰竭,在死亡病例中更为常见,可能与以下三个方面有关:原有心功能不全、继发性心肌炎和继发性肺动脉高压乃至右心

衰竭。(2)冠状动脉粥样硬化性心脏病:目前尚无 COVID-19 患者急性冠脉综合征的报道,但细胞因子炎症风暴可能加速斑块破裂。(3)血栓性疾病:大量研究报道 COVID-19 患者中 D-二聚体及纤维蛋白降解产物水平升高,尤其在危重症或死亡患者中;此外,抗磷脂抗体综合征也不在少数,提示 COVID-19 患者可发生急性血栓事件。(4)高血压与糖尿病:COVID-19 患者同时合并高血压和/或糖尿病的患者比例远高于在普通人群中的患病率,目前尚不清楚原因。

2.5 诊断

诊断 COVID-19 有时并不容易,原因在于 PCR 检测存在大量的“假阴性”,胶体金法也逐渐运用于临床实践,期待未来可提供更有意义的作用。

结合患者的流行病学病史、心悸和胸痛等临床表现以及心肌酶和心电图的异常,诊断病毒性心肌炎似乎很容易,但从以前的研究来看,很少有研究提出“病毒性心肌炎”这个概念。

最近有学者提出感染 2019-CoV 可经历所谓“炎症瀑布”,即细胞因子风暴,若“炎症瀑布”累及心脏,可引发暴发性心肌炎,导致心脏功能突然暂停和多器官功能衰竭。中国医学科学院阜外医院^[22]研究发现:病毒性心肌炎患者中,如果出现心电图 QRS 波群间期延长,心肌坏死标志物水平升高,游离 T3 水平较低和左室射血分数降低,就可能出现重症心肌炎。

2.6 治疗

COVID-19 目前尚无特效药物,对于其合并心血管疾病如心肌炎、心力衰竭甚或心肌梗死,建议治疗方案仍遵从原有指南进行。

特别要提及的药物是糖皮质激素,近期《Lancet》杂志^[23]提出不推荐糖皮质激素应用于 COVID-19,但作者是基于回顾性研究做出的结论。根据首例尸检患者的结果,重症患者早期使用糖皮质激素可能是合适的,此外,短期和中小剂量糖皮质激素的使用也应是合适的^[24]。总之,把握糖皮质激素的使用时机、时间和剂量应是重中之重。

另外一个重要问题是血管紧张素转化酶抑制剂以及血管紧张素 II 受体阻滞剂治疗对 COVID-19 的影响。COVID-19 常合并高血压和糖尿病等慢性疾病,而以上药物是这些疾病的一线治疗药物。鉴于 COVID-19 入侵人体的关键位点是 ACE2,因此,对于这些患者是否停用这些药物以及此类药物是否增加 COVID-19 的感染风险一直存在争论。然而,目前结果主要是基于生物信息学的判断以及横断面研究的观察结果^[25],下一步应该是需要进行前瞻性研究。

第三点需提及的是其他心血管药物的使用。对于

重症 COVID-19 合并心房颤动的患者,因胺碘酮可导致肺纤维化,不建议长期使用;对于重症 COVID-19 合并呼吸困难及低氧血症的患者,胺碘酮及倍他乐克类药物的使用也需谨慎;对于危重症 COVID-19 患者,可能需要抗凝治疗,建议首选新型口服抗凝药物。

2.7 预后

COVID-19 合并心血管疾病的研究较少,且多为横断面研究,尽管死于心力衰竭的患者不少,但目前仍无研究探讨其预后因素。

更多的研究探讨 COVID-19 的预后,这也是目前全世界关注的重点。当前认为:老年(>60 岁)、男性、合并基础疾病(心力衰竭、冠心病和糖尿病)以及诊断时间较晚与 COVID-19 患者的预后密切相关^[1,6-7]。高敏肌钙蛋白 I 升高乃至心肌损伤可能是一个强烈预测 COVID-19 预后的预测因子^[18]。然而关于预后的结论多来自于横断面研究,最终仍需肯定这些因素在 COVID-19 预后中的真正意义。

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] Huang X, Wei F, Hu L, et al. Epidemiology and clinical characteristics of COVID-19[J]. *Arch Iran Med* March, 2020, 23(4):268-271.
- [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] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020, 579(7798):270-273.
- [5] 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.
- [6] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA*, 2020, 323(11):1061-1069.
- [7] Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(18):1708-1720.
- [8] 郎振为, 张立洁, 张世杰, 等. 严重急性呼吸综合征 3 例尸检病理分析[J]. *中华病理学杂志*, 2003, 32(3):201-204.
- [9] 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.
- [10] 陈倩, 王瑶, 焦方舟, 等. 新型冠状病毒肺炎炎症风暴的发生机制及干预策略[J]. *中华传染病杂志*, 2020, 38(3):185-188.
- [11] Zhang Y, Xiao M, Zhang S, et al. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17):e38.
- [12] 刘彤华. 从 SARS 病理得到的启示[J]. *中华病理学杂志*, 2003, 32(3):193-194.
- [13] 丁彦青, 王慧君, 申洪, 等. 严重急性呼吸综合征病原体检测及临床病理学观察[J]. *中华病理学杂志*, 2003, 32(3):195-200.
- [14] 国家卫生健康委员会. 《新型冠状病毒肺炎诊疗方案》(试行第七版)[M]. 2020.
- [15] Cai G. Bulk and single-cell transcriptomics identify tobacco-use disparity in lung gene expression of ACE2, the receptor of 2019-nCoV [J]. *Preprints*, 2020, 2020020051. DOI:10.20944/preprints202002.0051.V3.
- [16] Jia X, Yin C, Lu S, et al. Two things about COVID-19 might need attention[J]. *Preprints*, 2020, 2020020315. DOI:10.20944/preprints202002.0315.v1.
- [17] 高润霖. 严重急性呼吸综合征与心脏[J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(10):721-722.
- [18] Shi S, Qin M, Shen B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7):802-810.
- [19] 黄鹤, 吴钢, 赵庆彦, 等. 新型冠状病毒肺炎合并心律失常的诊疗建议[J]. *中华心律失常学杂志*, 2020, 24(2):123-127.
- [20] Li B, Yang J, Zhao F, et al. Prevalence and impact of cardiovascular metabolic diseases on COVID-19 in China[J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(5):531-538.
- [21] Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the coronavirus disease 2019 (COVID-19) pandemic[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18):2352-2371.
- [22] 赵妍, 王文尧, 田间, 等. 成人急性病毒性心肌炎的临床表现与相关因素分析[J]. *中国循环杂志*, 2019, 34(6):592-596.
- [23] Russell CD, Millar JE, Baillie JK. Clinical evidence does not support corticosteroid treatment for 2019-nCoV lung injury[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):473-475.
- [24] Zhao JP, Hu Y, Du RH, et al. Expert consensus on the use of corticosteroid in patients with 2019-nCoV pneumonia[J]. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2020, 43(3):183-184.
- [25] 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.

收稿日期:2020-04-15