

新型冠状病毒肺炎与心血管系统疾病

周诗银 吴强

(贵州省人民医院心内科, 贵州 贵阳 550002)

【摘要】 新型冠状病毒肺炎是一种急性呼吸系统传染性疾病, 目前已证实可累及全身多个系统, 以心血管系统受累最为常见, 主要表现为心律失常、心力衰竭、急性心肌炎和心肌梗死等。有基础心血管疾病者罹患新型冠状病毒肺炎后重症比例更高, 死亡风险更大。现对新型冠状病毒肺炎合并心血管系统疾病及其心血管并发症进行综述。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 心血管疾病

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.11.006

Coronavirus Disease 2019 and Cardiovascular System Diseases

ZHOU Shiyin, WU Qiang

(Department of Cardiology, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550002, Guizhou, China)

【Abstract】 Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) is an acute respiratory infectious disease that has been confirmed to affect multiple systems of the body, in which the cardiovascular system is the most commonly involved, mainly manifested as arrhythmias, heart failure, acute myocarditis and myocardial infarction. Patients with cardiovascular diseases have a higher proportion of severe cases and a greater risk of death after suffering from COVID-19. This article reviews COVID-19 combined cardiovascular diseases and its cardiovascular complications.

【Key words】 Coronavirus disease 2019; Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; Cardiovascular diseases

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 所致的急性呼吸系统传染性疾病, 较同属冠状病毒感染所致的严重急性呼吸综合征及中东呼吸综合征传染性更强, 于 2019 年 12 月首发于中国湖北省武汉市, 随后迅速蔓延至全球。SARS-CoV-2 的基因组与 SARS-CoV 有 82% 的同源性, 二者均通过其 S 蛋白与血管紧张素转换酶 (angiotensin-converting enzyme, ACE) 2 受体结合感染机体, 但 SARS-CoV-2 与 ACE2 受体的亲和力是 SARS-CoV 的 10 ~ 20 倍, 这可能是 SARS-CoV-2 更具传染性的重要原因^[1]。作为呼吸道传染病的 COVID-19, 还可引起包括心血管疾病在内的全身多个重要器官受累, 导致多脏器功能衰竭和死亡。

1 COVID-19 合并心血管疾病

COVID-19 患者通常合并基础疾病的比例较高, 一项来自美国医疗保险系统纽约地区 12 家医院的资料^[2]显示, 心血管疾病是 COVID-19 最为常见的合并

症。国内武汉市 COVID-19 疫情早期的研究^[3]发现, COVID-19 患者合并高血压、冠心病及心力衰竭的比例分别为 82.1%、55.4% 及 35.7%。中国国家卫生健康委员会公布的关于 COVID-19 死亡率的数据中, 35% 有高血压病史, 17% 有冠心病病史^[4]。合并高血压、心血管疾病、慢性肺部疾病和糖尿病等基础疾病者为重症或危重症的高危人群, 而疫情早期 COVID-19 危重症患者的死亡率为 61.5%^[5]。

1.1 合并高血压

目前已明确高血压是 COVID-19 患者最常见的心血管合并症, 此类患者的死亡风险明显高于血压正常的患者^[6]。对中国内地上报的所有 COVID-19 患者的一项流行病学调查显示, 截止 2020 年 2 月 11 日, 44 672 例确诊病例中约 12.8% 合并高血压, 总体的粗死亡率为 2.3%, 而合并高血压的死亡率为 6.0%^[7]。荟萃分析^[8]结果显示, 15.6% 的 COVID-19 患者合并高血压, 合并高血压患者的重症比例为 41.7%。

1.2 合并冠心病

美国纽约地区 5 700 例 COVID-19 患者中有

基金项目: 贵州省高层次创新型人才培养计划 (黔科合人才[2016]4023); 贵州省科技基金重点项目 (黔科合基础[2016]1410); 贵州省科技平台及人才团队计划项目 (黔科合平台人才[2017]5405)

通信作者: 吴强, E-mail: gzgywq@126.com

11.1% 合并冠心病^[2]。一项对中国武汉市金银潭医院及肺科医院 191 例 COVID-19 住院患者的研究显示,8% 的患者合并冠心病,且合并冠心病患者的死亡风险更高^[9]。对 607 例 COVID-19 患者的研究显示,有 19% 合并冠心病,且冠心病为 COVID-19 患者死亡的独立危险因素^[10],合并冠心病的死亡风险估计为未合并冠心病患者的 2.9 倍^[11]。

1.3 合并慢性心力衰竭

慢性心力衰竭患者常为合并多种基础疾病的老年人,其免疫力相对低下,更易感染 SARS-CoV-2。6.6%~13% 的 COVID-19 患者有心力衰竭病史^[12-13],且合并慢性心力衰竭的重症比例更高,住院时间更长,死亡风险是无慢性心力衰竭患者的 2 倍左右。慢性心力衰竭可通过增加左心室充盈压,增加肺淤血而加重 COVID-19 患者的肺部病变,严重的肺部感染亦是心血管疾病患者心功能不全加重的重要诱因。

1.4 合并心律失常

目前关于 COVID-19 既往合并上述以外的其他心血管疾病的报道较少,仅有意大利一项临床研究涉及心律失常,在 99 例 COVID-19 患者中,有 53.5% 的患者合并心血管疾病,其中 36% 有心房颤动病史^[14]。

2 COVID-19 患者的常见心血管并发症

COVID-19 患者常见的心血管并发症有心律失常、心肌炎、急性心肌梗死和急性心力衰竭。部分研究将高敏肌钙蛋白 I(hs-cTnI)血清水平 >99% 的参考上限定义为心脏损伤^[2,15],而 COVID-19 的心血管并发症均可表现为以 hs-cTnI 水平升高的心肌损伤。COVID-19 的死亡病例中,既往无心血管基础疾病的患者有 11.8% 出现了严重的心脏损伤,包括肌钙蛋白水平的升高及心脏骤停^[4]。武汉首批诊断的 41 例 COVID-19 患者有 12% 出现了以 hs-cTnI 水平升高为表现的心脏损伤^[16],一项涉及 416 例 COVID-19 住院患者的研究中,19.7% 的患者有心脏损伤,这类患者中合并高血压、冠心病和慢性心力衰竭的比例更高,更易并发急性呼吸窘迫综合征、急性肾损伤及凝血功能障碍等严重并发症,其死亡率亦较无心肌损伤的患者高 10 倍,是 COVID-19 患者死亡率的独立预测因子^[15]。

2.1 心律失常

武汉大学中南医院的 138 例 COVID-19 患者中,有 16.7% 并发了心律失常,其中重症患者并发心律失常的比例为 44.4%^[17]。COVID-19 可并发各种类型的心律失常,美国心律协会发布的 COVID-19 并发心律失常的研究^[18]中,心房颤动是最常见的快速性心律失常,而严重的窦性心动过缓和完全性心脏传导阻滞是最常见的缓慢性心律失常,但该研究人群既往合并心

房颤动的比例未知,故其结果有可能被高估。Bhatla 等^[12]研究了 COVID-19 并发心律失常的情况,700 例患者有 6.3% 并发了心律失常,其中心房颤动 25 例,非持续性室性心动过速 10 例,症状性心动过缓和心脏骤停各 9 例,发生心脏骤停者均为重症患者,且重症患者入院时的血钾水平高于非重症患者。还有关于 COVID-19 患者在并发心肌炎后出现了完全性房室传导阻滞的病例报告^[19]。部分治疗 COVID-19 的药物已被证实有心脏毒性:氯喹可增加心肌细胞去极化时间并延长浦肯野纤维的不应期,长期使用会导致房室结传导功能障碍,引起房室传导阻滞,部分抗病毒药物、氯喹和阿奇霉素均可通过诱导 QT 间期延长而引起室性心动过速^[20]。对于 COVID-19 患者,尤其是危重症患者,应进行心电监护,动态监测心电图和电解质等,及时发现并处理可能导致心律失常的情况,对于已发生的严重心律失常应积极处理。

2.2 急性心肌梗死

由冠状动脉内斑块破裂、裂隙或夹层引起冠状动脉内血栓形成而导致的心肌梗死被定义为 1 型心肌梗死,而继发于各种原因引起心肌氧供需失衡所致的心肌梗死则被称之为 2 型心肌梗死。Bangalore 等^[21]报道了 18 例心电图表现为 ST 段抬高的 COVID-19 患者,在 9 例进行了急诊冠状动脉造影的患者中有 6 例表现为 1 型心肌梗死。28 例诊断为 ST 段抬高型心肌梗死的 COVID-19 患者中,冠状动脉造影证实 17 例为 1 型心肌梗死,其余 11 例则未发现明确的冠状动脉阻塞性病变,考虑为 2 型心肌梗死,但亦不能完全除外心肌炎^[22]。对于并发急性心肌梗死的 COVID-19 患者,应在积极药物治疗的同时,结合当地的医疗条件及患者血流动力学情况,进行及时的再灌注治疗。有研究^[20]发现抗病毒药物可能会降低氯吡格雷的抗血小板聚集作用,增加替格瑞洛的作用,而普拉格雷则未见受明显影响的报道。

2.3 急性心肌炎

心肌炎表现为炎细胞浸润和心肌损伤而无心肌缺血,最常见为病毒感染所致。关于 COVID-19 并发心肌炎的报道多源于个案报告,故目前 COVID-19 并发心肌炎的发生率未知。Inciardi 等^[23]报道了一例 COVID-19 并发心肌炎的病例,磁共振表现为弥漫性心肌间质水肿、左心室收缩功能不全及心包积液。另一例既往有心肌炎的患者,在感染 SARS-CoV-2 后发生心包积液并迅速进展为心脏压塞^[24]。COVID-19 合并心肌炎的治疗目前尚无统一推荐,除常规抗病毒治疗外,正性肌力药物、升压药、皮质类固醇激素、免疫球蛋白及机械循环支持治疗等在既往病例报告中均有

应用^[23-25],但糖皮质激素对心肌炎的疗效还需大样本的随机对照试验证实^[26],而在病毒复制活跃时使用免疫球蛋白需警惕可能会带来更为严重的临床风险^[27],因此,对于 COVID-19 合并急性心肌炎患者应根据其具体情况制定个体化治疗方案。该部分患者除急性期的心脏损伤外,心肌炎愈合后的长期并发症尚未可知,可能会出现心肌瘢痕所致的室性心律失常等^[28],有待长期随访观察证实。

2.4 急性心力衰竭

心力衰竭是各种心血管疾病所致的终末阶段,COVID-19 本身所致的炎症因子激活及细胞因子风暴会使心功能不全加重或诱发急性心力衰竭,而 COVID-19 并发的心律失常、心肌梗死和心肌炎均有可能导致急性心力衰竭。191 例 COVID-19 患者中有 23% 并发了急性心力衰竭,死亡患者中并发急性心力衰竭的比例为 52%^[9],对 113 例死于 COVID-19 的患者的研究显示,49% 无基础高血压或其他心血管疾病的死亡患者发生了急性心力衰竭^[29],合并慢性心力衰竭的患者更易出现心功能恶化,死亡率更高,但发生急性心力衰竭的患者中大部分无心力衰竭病史或病理基础^[30],这可能与 SARS-CoV-2 导致的新发心脏损伤有关。合并或并发心力衰竭均为 COVID-19 患者发展为重症或死亡的危险因素,因此,对于所有有心力衰竭病史或有急性心力衰竭高危因素的 COVID-19 患者,应进行严格的液体管理和血流动力学监测。对并发急性心力衰竭的治疗需结合患者的血压和心率等具体情况,并考虑与 COVID-19 药物的相互作用^[20]。

3 血管紧张素转化酶抑制剂和血管紧张素 II 受体阻滞剂的应用

血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素 II 受体阻滞剂(angiotensin II receptor inhibitor, ARB)通过抑制 ACE 活性或阻断血管紧张素 II 与血管紧张素 II 1 型受体结合降低血管紧张素 II 水平及作用,是目前治疗高血压、冠心病和心力衰竭等心血管疾病的基础药物。由于 COVID-19 是病毒通过与人体 ACE2 受体结合而感染致病,故在 COVID-19 疫情早期,关于 ACEI 和 ARB 的应用是否可导致机体易感 SARS-CoV-2 或导致病情加重的争论纷纭。动物实验表明,单独的 S 蛋白可通过下调 ACE2 水平而降低病毒感染,但亦会导致肾素-血管紧张素系统失衡而加剧内皮损伤,且 S 蛋白所致的内皮损伤效应超过了其降低的病毒传染性^[31],感染了 SARS-CoV 的小鼠肺中 ACE2 的膜表达能力下降,而 ARB 可通过恢复 ACE2 的表达及组织活性而改善其呼吸功能^[32]。鉴于 SARS-CoV-2 与 SARS-CoV 的同

源性,且二者均通过与 ACE2 结合而感染致病,故推测 SARS-CoV-2 感染后机体亦会有同样的变化。研究^[33]显示,服用 ACEI 或 ARB 的心血管疾病患者血浆 ACE2 的活性并不比未用药者高;长期接受 ARB(奥美沙坦)的高血压患者尿 ACE2 水平高于未治疗者,而 ACEI 及其他 ARB 则对 ACE2 水平无影响^[34]。因此,ACEI/ARB 对 ACE2 的影响暂不明确,而目前缺乏对使用 ACEI 或 ARB 的 COVID-19 患者体内 ACE2 水平及活性测定的相关临床研究。即使 ACEI 或 ARB 能上调 ACE2 的表达,但 ACE2 表达上调是否会促进 SARS-CoV-2 感染则尚未可知^[35]。

Meng 等^[36]的研究发现,ACEI 和 ARB 不仅能降低合并高血压的 COVID-19 患者的外周血白介素-6 水平,还能增加外周血 CD3+ 和 CD8+T 淋巴细胞的水平,降低 SARS-CoV-2 的病毒载量峰值。在合并心血管疾病的 112 例 COVID-19 患者中,重症组与非危重组及治愈患者与死亡患者间的 ACEI/ARB 使用率相当,该研究表明 ACEI/ARB 并不影响 COVID-19 的严重程度及死亡率^[3]。Lopes 等^[37]研究了继续使用和停用 ACEI/ARB 对 COVID-19 患者临床结局的影响,结果表明两组间的 30 d 存活率、出院天数、心血管事件发生率及 COVID-19 的病情进展无明显差异,且继续使用 ACEI/ARB 组的总体不良事件发生率较停药组更低。中华医学会心血管分会的声明^[38]认为,合并高血压的 COVID-19 患者可继续服用 ACEI 和 ARB。同样也建议合并心力衰竭的 COVID-19 患者继续使用该类药物,但需根据患者的血压调整剂量^[20]。

4 小结

高血压、冠心病和心力衰竭等心血管疾病是 COVID-19 患者的常见合并症,也是其发展为重症甚至死亡的危险因素,而 COVID-19 本身亦会引发心律失常、心肌炎、心肌梗死和急性心力衰竭等危及生命的急性并发症,部分患者也有可能会出现心血管系统的慢性损害,值得进一步随访研究。在针对 COVID-19 的治疗中,需重点关注其心血管合并症和并发症的管理,结合患者具体情况和药物相互作用等,根据相应的心血管疾病指南给予规范治疗,而 ACEI/ARB 作为部分心血管疾病的基础用药,对 COVID-19 的疾病程度及死亡率并无不良影响,可继续使用。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York city area[J]. *JAMA*, 2020, 323(20): 2052-2059.

- [3] 彭昱东, 孟凯, 官红权, 等. 心血管病患者感染新型冠状病毒肺炎 112 例临床特点及转归[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(6): 450-455.
- [4] Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, et al. COVID-19 and the cardiovascular system[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5): 259-260.
- [5] 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.
- [6] Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, et al. Arterial hypertension and risk of death in patients with COVID-19 infection: systematic review and meta-analysis[J]. *J Infect*, 2020, 81(1): e84-e86.
- [7] 中国疾病预防控制中心. 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.
- [8] Hu Y, Sun J, Dai Z, et al. Prevalence and severity of corona virus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Virol*, 2020, 127: 104371.
- [9] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395(10229): 1054-1062.
- [10] Barman HA, Atici A, Sahin I, et al. Prognostic significance of cardiac injury in COVID-19 patients with and without coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2021, 32(5): 359-366.
- [11] Gu T, Chu Q, Yu Z, et al. History of coronary heart disease increased the mortality rate of patients with COVID-19: a nested case-control study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9): e038976.
- [12] Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9): 1439-1444.
- [13] Alvarez-Garcia J, Lee S, Gupta A, et al. Prognostic impact of prior heart failure in patients hospitalized with COVID-19[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 76(20): 2334-2348.
- [14] Inciardi RM, Adamo M, Lupi L, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for COVID-19 and cardiac disease in Northern Italy[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(19): 1821-1829.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Gopinathannair R, Merchant FM, Lakkireddy DR, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias: a global perspective on arrhythmia characteristics and management strategies[J]. *J Interv Card Electrophysiol*, 2020, 59(2): 329-336.
- [19] Kochav SM, Coromilas E, Nalbandian A, et al. Cardiac arrhythmias in COVID-19 infection[J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2020, 13(6): e008719.
- [20] Zhang Y, Coats AJS, Zheng Z, et al. Management of heart failure patients with COVID-19: a joint position paper of the Chinese Heart Failure Association & National Heart Failure Committee and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(6): 941-956.
- [21] Bangalore S, Sharma A, Slotwimer A, et al. ST-segment elevation in patients with COVID-19—A case series[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2478-2480.
- [22] Stefanini GG, Montorfano M, Trabattini D, et al. ST-elevation myocardial infarction in patients with COVID-19: clinical and angiographic outcomes[J]. *Circulation*, 2020, 141(25): 2113-2116.
- [23] Inciardi RM, Lupi L, Zacccone G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7): 819-824.
- [24] Hua A, O' Gallagher K, Sado D, et al. Life-threatening cardiac tamponade complicating myo-pericarditis in COVID-19[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(22): 2130.
- [25] Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights[J]. *Infection*, 2020, 48(5): 773-777.
- [26] Li Y, Yu Y, Chen S, et al. Corticosteroids and intravenous immunoglobulin in pediatric myocarditis: a meta-analysis[J]. *Front Pediatr*, 2019, 7: 342.
- [27] Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9): 1463-1471.
- [28] Peretto G, Sala S, Rizzo S, et al. Ventricular arrhythmias in myocarditis: characterization and relationships with myocardial inflammation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(9): 1046-1057.
- [29] Chen T, Wu D, Chen H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study[J]. *BMJ*, 2020, 368: m1091.
- [30] Rey JR, Caro-Codón J, Rosillo SO, et al. Heart failure in COVID-19 patients: prevalence, incidence and prognostic implications[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(12): 2205-2215.
- [31] Lei Y, Zhang J, Schiavon CR, et al. SARS-CoV-2 spike protein impairs endothelial function via downregulation of ACE2[J]. *Circ Res*, 2021, 128(9): 1323-1326.
- [32] Kuba K, Imai Y, Rao S, et al. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 875-879.
- [33] Epelman S, Shrestha K, Troughton RW, et al. Soluble angiotensin-converting enzyme 2 in human heart failure: relation with myocardial function and clinical outcomes[J]. *J Card Fail*, 2009, 15(7): 565-571.
- [34] Furuhashi M, Moniwa N, Mita T, et al. Urinary angiotensin-converting enzyme 2 in hypertensive patients may be increased by olmesartan, an angiotensin II receptor blocker[J]. *Am J Hypertens*, 2015, 28(1): 15-21.
- [35] Zhang H, Penninger JM, Li Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(4): 586-590.
- [36] Meng J, Xiao G, Zhang J, et al. Renin-angiotensin system inhibitors improve the clinical outcomes of COVID-19 patients with hypertension[J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 757-760.
- [37] Lopes RD, Macedo AVS, de Barros E Silva PGM, et al. Effect of discontinuing vs continuing angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers on days alive and out of the hospital in patients admitted with COVID-19: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(3): 254-264.
- [38] 中华医学会心血管分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 关于新型冠状病毒肺炎与 RAS 抑制剂治疗心血管疾病的科学声明[J]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(7): 565-566.

收稿日期: 2021-07-19