

新型冠状病毒肺炎对心血管系统疾病的影响

胡春霞¹ 贺利平²

1. 内蒙古医科大学 内蒙古呼和浩特 010050

2. 内蒙古自治区人民医院心血管内科 内蒙古呼和浩特 010017

摘要: 2019年冠状病毒病 (COVID-19) 大流行由新型冠状病毒家族成员严重急性呼吸综合征冠状病毒2 (SARS-CoV-2) 引起, 除肺部表现外, 还与多器官系统的许多疾病表现相关。COVID-19还伴有几种心血管病变, 包括心肌炎、急性心肌梗死、应激性心肌病、动脉和静脉血栓栓塞、心包炎和心律失常。这些临床症状的病理生理学机制是多因素的, 包括全身性炎症 (细胞因子风暴)、凝血病、通过血管紧张素转换酶2的直接病毒入侵、低氧血症、电解质失衡和发热。本文旨在根据最新证据, 从临床特征、发病机制等方面综述COVID-19大流行中的心血管疾病。

关键词: 新型冠状病毒; 新型冠状病毒肺炎; 心血管疾病

Effects of novel coronavirus pneumonia on cardiovascular diseases

Chunxia Hu¹, Liping He²

Inner Mongolia Medical University Hohhot, Inner Mongolia 010050

Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital cardiovascular Department Hohhot, Inner Mongolia 010017

Abstract: The COVID-19 pandemic in 2019 was caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), a member of the novel coronavirus family. In addition to pulmonary manifestations, COVID-19 is also associated with various cardiovascular manifestations, including myocarditis, acute myocardial infarction, stress-induced cardiomyopathy, arterial and venous thromboembolism, pericarditis, and arrhythmias. The pathophysiological mechanisms underlying these clinical symptoms are multifactorial, including systemic inflammation (cytokine storm), coagulopathy, direct viral invasion through angiotensin-converting enzyme 2, hypoxemia, electrolyte imbalance, and fever. This article aims to provide an overview of cardiovascular diseases in the context of the COVID-19 pandemic, based on the latest evidence, including clinical characteristics and pathogenesis.

Keywords: The novel coronavirus; Novel coronavirus pneumonia; Cardiovascular disease

新型冠状病毒 (正式名称为严重急性呼吸综合征-冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)) 的出现, 给全球医疗界带来了前所未有的挑战。高传染性、即使在无症状阶段也能传播以及相对较低的毒力导致该病毒在地理区域之外快速传播, 从而导致大流行。该疾病的第一例病例被称为冠状病毒病2019 (COVID-2019), 于2019年12月8日发生在中国湖北省。

呼吸系统受累是COVID-19的主要临床表现, 然而, 与任何其他呼吸道感染一样, 既存的心血管疾病 (CVD) 和 CV 风险因素增加了对COVID-19的易感性。此外, COVID-19可加重基础CVD, 甚至诱发新发心脏并发症。本文就 COVID-19对心血管系统的影响、SARS-CoV-2引起心血管损伤的潜在机制以及COVID-19患者心血管并发症的治疗策略进行综述。

一、新型冠状病毒

冠状病毒 (CoVs) 属于冠状病毒科和巢状病毒目中的冠状病毒亚科, 并可分为四个属: α 冠状病毒 (α -CoV)、 β 冠状病毒 (β -CoV)、 γ 冠状病毒 (γ -CoV) 和 δ 冠状病毒 (δ CoV)。在过去20年中, 由 β -CoV (SARS-CoV和MERS-CoV) 引起的两次非典型肺炎疫情分别是严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS) 和中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS) [1,2]。2019年12月底以来, 中国湖北省武汉市首次报告新型冠状病毒肺炎疫情, 但目前尚不清楚病毒最初的来源。此次新出现的SARSCoV-2属于 β -CoV B系, 与SARS-CoV密切相关。研究发现, SARS-CoV-2的基因组序列与SARS-CoV和蝙蝠SARS样冠状病毒的基因组序列有80%以上的同源性[3,4]。因此, 认为SARS-CoV2来源于蝙蝠, 可能通过未知的中间宿主感染人类。过去20年, 2019-nCoV是人类中出现的第3种冠状病毒。中国科学院武汉病

毒研究所发现, 2019-nCoV可能来源于蝙蝠与SARS冠状病毒一样, 通过ACE2进入细胞。

由于ACE2在肺泡上皮II型细胞中的高表达, 肺成为SARS-CoV和SARS-CoV-2感染的易损器官。与其他呼吸道病毒感染一样, COVID-19的症状包括发热、干咳、呼吸困难、肌痛等, 以及影像学 and 实验室检查异常, 如胸部CT扫描显示双侧毛玻璃样阴影和淋巴细胞减少症^[5]。在进展为重症病例的过程中, COVID-19可能表现为肺炎、急性呼吸窘迫综合征 (ARDS)、脓毒性休克和特异性器官功能障碍。研究发现, COVID-19患者的严重症状, 58%患有高血压, 25%的心脏疾病, 其中44%患有心律失常。

二、病理生理

2.1 病毒直接损伤

与SARS-CoV-1相似, ACE2被鉴定为SARS-CoV-2的受体。因此, 心肌损伤的过程很可能是由心肌组织的直接损伤介导的, 其中SARS-CoV-2病毒通过ACE2进入细胞。Wrapp等报道, SARS-CoV-2比SARS-CoV更具感染性, 因为其受体结合潜力是SARS-CoV的10-20倍。ACE2是一种膜蛋白, 参与肺、心脏和其他器官的多种生理活动。ACE2存在于心脏的内皮细胞和心肌细胞中。SARS-CoV-2与ACE2的相互作用可能导致ACE2通路的改变, 从而导致急性肺损伤以及内皮细胞和心脏损伤^[6]。

2.2 全身炎症

在对SARS患者和SARS-CoV感染的实验动物模型的研究中, 发现SARS-CoV促进炎症细胞因子如单核细胞趋化蛋白1、转化生长因子- β 1、肿瘤坏死因子 (TNF- α)、IL-1b、IL-6和干扰素 (IFN) -b的产生^[7, 8]。TNF、IL-1和IL-6家族细胞因子被认为是心力衰竭的炎症介质, 具有明显的负性肌力作用, 这可能解释SARS感染中心力衰竭的后果。这些生物标记物水平越高, 肺炎症状越严重, 预后越差。与轻症肺炎患者相比, 重症患者血浆中粒细胞集落刺激因子、干扰素诱导蛋白-10、单核细胞趋化蛋白、肿瘤坏死因子- α 浓度、乳酸脱氢酶和C反应蛋白更高, 提示炎症因子风暴与疾病严重程度密切相关^[9]。

2.3 低氧血症

重症肺炎可能会影响气体交换, 引起低氧血症、呼吸衰竭、休克或低血压通常会导致心肌供氧不足。由于心脏负担增加, “供氧”失衡, 感染期间会发生心肌损伤, 尤其是慢性CVD患者^[10]。此外, 缺氧能促进钙离子涌入, 从而导致细胞凋亡, 心肌细胞造成损害。

2.4 电解质紊乱

维持电解质平衡对正常的心血管健康至关重要。高钠和低钾水平均与高血压升高有关^[11]。静息血压升高与发生心血管疾病的风险相关。生理上, 血管紧张素II (Ang II) 1型受体促进肾钠和水的重吸收, 并被Ang II激活。此外, 醛固酮升高可促进尿钾排泄增加。Crop等记录了COVID-19患者由于高钠血症、低钾血症和肾素-血管紧张素-醛固酮系统活性增加而新发的高血压。最后, 低钾血症可导致严重的室性心律失常^[12]。

三、COVID-19 的心血管表现

3.1 急性心肌损伤

急性心肌损伤是COVID-19中最常见的心血管系统并发症。不同的报告使用了不同的急性心肌损伤定义, 包括心肌酶升高 (不同的生物标志物和临界值) 和/或心电图异常。然而, 超敏心肌肌钙蛋白I (cTnI) 升高超过第99百分位数参考上限是最常用的定义。重症COVID-19患者的院内死亡风险可通过心肌损伤标志物预测, 并与年龄、炎症反应以及心血管合并症相关^[5, 13, 14]。此外, COVID-19患者的肌钙蛋白升高与疾病严重程度和不良临床预后高度相关。为了支持这一点, 在一名COVID-19患者的心内膜心肌活检中检测到40个SARS-CoV2颗粒, 验证了病毒导致直接心肌损伤的假设。此外, 在多伦多SARS爆发期间死于SARS的患者中进行的尸检研究的支持。在这项研究中, 在35%的尸检人类心脏样本中检测到病毒核糖核酸, 也为病毒直接损伤心肌提供了证据。在7679例患者中, 心肌损伤的发生率为21%。此外, 在8971例住院COVID-19患者中, COVID-19心肌损伤的发生率范围为16.1%至23.8%^[15]。

此外, 对于诊断为各种心脏病的心功能不全患者, COVID-19感染可能是病情恶化并导致死亡的诱发因素之一。在COVID-19心血管疾病 (CVD) 患者中, 加重死亡的原因被认为是炎症突然发作、血栓形成事件以及乳酸蓄积^[16]。此外, 被诊断为ACS和COVID-19感染的患者往往预后较差。尽管如此, 坏死或心肌缺血可能导致此类患者的心脏储备功能降低^[17]。

3.2 心律失常和心脏骤停

心律失常是COVID-19患者中描述的常见心脏表现。COVID-19中报告了许多种心律失常, 包括房颤、窦性心动过速、心动过缓、室性心动过速 (VT)、室颤 (VF) 和心脏骤停^[18, 19]。尽管COVID-19对心律失常影响的潜在机制尚不清楚, 但COVID-19患者的心律失常可能由MI、心源性休

克、缺氧、酸碱失衡和电解质紊乱引起。此外,电解质失衡可以导致低钾血症,导致增加心律失常的风险。根据Wang等人的研究,心律失常是COVID-19最常见的4种合并症之一(16.7%),在重症监护室住院的患者中发生率更高(44.4% vs 6.9%)^[20]。这些研究表明心律失常是重度COVID-19患者的重要心脏并发症之一。此外,Guo等人报道,与肌钙蛋白水平正常的人群相比,肌钙蛋白水平升高的人群中恶性室性心律失常的患病率更高^[39]。

值得注意的是,COVID-19患者可发生心律失常,但与心律失常相关的表现可能被呼吸道症状掩盖。因此,应密切监测重症COVID-19患者是否出现与疾病状态不匹配的阵发性心动过速或脉率增加。

3.3心力衰竭

病毒感染是加重心力衰竭或诱发急性心力衰竭的重要原因。既往报告提示SARS-CoV和MERS-CoV感染可导致或加重心衰。心力衰竭可能由既存心脏功能障碍恶化以及新发心肌病和心肌炎引起^[21]。在我国的一个大型COVID-19队列(n=799)中,心力衰竭是49%死亡患者的确认并发症,其中近一半患者没有高血压或心血管疾病史^[22]。COVID-19中的心力衰竭是由多种机制介导的,例如病毒诱导的炎症细胞浸润可能会恶化心功能。促炎细胞因子(即肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素(IL-1 β 和IL-6)可导致内皮损伤。此外,ARDS和呼吸衰竭可因严重缺氧而诱发心力衰竭。据报告,COVID-19患者的肺部受累可能导致肺血管床受损,这自然会导致肺通气背景下的肺灌注失衡。功能性残气量的减少可导致肺血管阻力增加,这反过来可导致肺动脉高压和肺心病。这一系列事件随后导致右心室受累和右心衰竭。

四、总结与展望

心血管并发症显著增加了COVID-19的死亡率。COVID-19可导致多种心血管疾病,从急性心脏损伤到暴发性心肌炎、难治性休克和危及生命的心律失常,其具体机制需进一步研究明确。合并心血管系统并发症的新冠肺炎患者预后更差,病死率也更高,因此,作为心内科医生,要做好随时接诊心血管急症患者的准备,更要警惕和重视新冠病毒对心血管系统的损害,进一步完善新冠肺炎合并心血管急重症的治疗方案和策略。

参考文献:

- [1] DROSTEN C, GÜNTHER S, PREISER W, et al. Identification of a novel coronavirus in patients with severe acute respiratory syndrome [J]. *The New England journal of medicine*, 2003, 348(20): 1967-76.
- [2] ZAKI A M, VAN BOHEEMEN S, BESTEBROER T M, et al. Isolation of a novel coronavirus from a man with pneumonia in Saudi Arabia [J]. *The New England journal of medicine*, 2012, 367(19): 1814-20.
- [3] ZHOU P, YANG X L, WANG X G, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin [J]. *Nature*, 2020, 579(7798): 270-3.
- [4] 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 (London, England)*, 2020, 395(10224): 565-74.
- [5] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. *Lancet (London, England)*, 2020, 395(10223): 497-506.
- [6] XIONG T Y, REDWOOD S, PRENDERGAST B, et al. Coronaviruses and the cardiovascular system: acute and long-term implications [J]. *European heart journal*, 2020, 41(19): 1798-800.
- [7] HE L, DING Y, ZHANG Q, et al. Expression of elevated levels of pro-inflammatory cytokines in SARS-CoV-infected ACE2+ cells in SARS patients: relation to the acute lung injury and pathogenesis of SARS [J]. *The Journal of pathology*, 2006, 210(3): 288-97.
- [8] REGLA-NAVA J A, JIMENEZ-GUARDEÑO J M, NIETO-TORRES J L, et al. The replication of a mouse adapted SARS-CoV in a mouse cell line stably expressing the murine SARS-CoV receptor mACE2 efficiently induces the expression of proinflammatory cytokines [J]. *Journal of virological methods*, 2013, 193(2): 639-46.
- [9] ZHANG J J, DONG X, CAO Y Y, et al. Clinical characteristics of 140 patients infected with SARS-CoV-2 in Wuhan, China [J]. *Allergy*, 2020, 75(7): 1730-41.
- [10] WEI Z Y, QIAN H Y. [Myocardial injury in patients with COVID-19 pneumonia] [J]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*, 2020, 48(0): E006.
- [11] PARK J, KWOCK C K, YANG Y J. The Effect of the Sodium to Potassium Ratio on Hypertension Prevalence: A Propensity Score Matching Approach [J]. *Nutrients*, 2016, 8(8):
- [12] CROP M J, HOORN E J, LINDEMANS J, et al. Hypokalaemia and subsequent hyperkalaemia in hospitalized

patients [J]. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*, 2007, 22(12): 3471-7.

[13]SHI S, QIN M, CAI Y, et al. Characteristics and clinical significance of myocardial injury in patients with severe coronavirus disease 2019 [J]. *European heart journal*, 2020, 41(22): 2070-9.

[14]GUO T, FAN Y, CHEN M, et al. Cardiovascular Implications of Fatal Outcomes of Patients With Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA cardiology*, 2020, 5(7): 811-8.

[15]PRASITLUMKUM N, CHOKESUWATTANASKUL R, THONGPRAYOON C, et al. Incidence of Myocardial Injury in COVID-19-Infected Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Diseases (Basel, Switzerland)*, 2020, 8(4):

[16]PENG Y D, MENG K, GUAN H Q, et al. [Clinical characteristics and outcomes of 112 cardiovascular disease patients infected by 2019-nCoV] [J]. *Zhonghua xin xue guan bing za zhi*, 2020, 48(6): 450-5.

[17]TAN W, ABOULHOSN J. The cardiovascular burden of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with a focus on

congenital heart disease [J]. *International journal of cardiology*, 2020, 309(70-7).

[18]KOCHI A N, TAGLIARI A P, FORLEO G B, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19 [J]. *Journal of cardiovascular electrophysiology*, 2020, 31(5): 1003-8.

[19]DENG Y, LIU W, LIU K, et al. Clinical characteristics of fatal and recovered cases of coronavirus disease 2019 in Wuhan, China: a retrospective study [J]. *Chinese medical journal*, 2020, 133(11): 1261-7.

[20]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): 1061-9.

[21]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 (London, England)*, 2020, 395(10229): 1054-62.

[22]CHEN T, WU D, CHEN H, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study [J]. *BMJ (Clinical research ed)*, 2020, 368(m1091).