

新型冠状病毒肺炎合并多系统损害研究进展

董娜 高东艳 刘维英

摘要 自2019年12月新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情在世界范围内快速蔓延,感染者除了存在呼吸系统表现,部分患者尤其是伴有慢性基础疾病的患者还发现了消化、心血管和泌尿等其他各系统并发症,甚至最终因多脏器衰竭而死亡,严重危害世界公共卫生安全,引起国际社会的广泛关注。本文就国内外近期的相关文献,对COVID-19造成的各系统损害及可能作用机制进行综述。

关键词 新型冠状病毒肺炎 多系统损害

中图分类号 R563.9

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.12.033

自2019年12月新型冠状病毒肺炎(COVID-19)疫情在世界范围内快速蔓延,其感染来源和中间宿主目前仍较模糊,仍需进一步调查。2020年2月11日,WHO宣布将该疾病命名为2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)。随后,国际病毒分类委员会(ICTV)的冠状病毒小组将新型冠状病毒正式命名为严重急性呼吸综合征冠状病毒2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)。COVID-19多为轻型及普通型,但有病情严重者病程进展迅速,甚至可快速发展为多脏器衰竭,是一种严重危害公众身体健康和生命安全的重大传染性疾病^[1]。因此,对于COVID-19患者,除了关注典型呼吸系统表现,还应高度警惕部分患者以消化系统症状(如食欲不振、乏力、恶心、呕吐、腹泻等)、心血管系统症状(如心慌、胸闷等)以及神经系统症状(如头痛等)为首发症状就诊^[2]。本文结合近期国内外相关文献,对COVID-19造成的呼吸、消化、心血管和泌尿等其他各系统损害和可能作用机制进行综述。旨在为早期识别和有效防治COVID-19患者的多系统损害提供理论依据。

一、COVID-19概述

1. 临床特点:目前已有的研究结果显示,SARS-CoV-2是迄今为止发现的第7种能够感染人类的冠状病毒,新生儿至老年人群普遍易感,其传播途径广且复杂,主要包括呼吸道飞沫和接触传播,存在高浓

度气溶胶且暴露环境相对封闭的情况下,也有可能通过气溶胶传播。另外,粪口、母婴途径等传播方式也有较多报道^[3]。临床表现主要以发热、乏力、干咳等呼吸系统症状为主要表现,部分患者以其他系统的症状为首发症状,严重者快速进展为多脏器衰竭。尽管SARS-CoV-2具有高度传染性,但总体病死率低且多数患者预后较好^[4]。但是,高龄患者及合并糖尿病、高血压和心血管疾病等慢性基础疾病的患者预后相对较差,严重者致患者死亡,因此及时识别并发现有助于降低不良预后的发生率。

2. 发病机制: Xu等^[5]研究表明,SARS-CoV-2感染人体的入胞途径可能与SARS-CoV存在相似性,两者都是主要通过棘突(spike, S)蛋白同肺部血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)结合的中间作用,最终导致血管紧张素Ⅱ水平升高损伤人的呼吸道上皮细胞,且SARS-CoV-2与ACE2结合的亲和力更高,因而具有更强的传染力。目前,大多认为多器官衰竭(MOF)是由病毒攻击呼吸系统导致呼吸衰竭及ARDS等的继发响应,但通过对受体的表达及分布的研究推测病毒可能在人体内多器官组织增殖并释放毒素。最新研究发现,心肌细胞、食管、肝脏、回肠、肾近曲小管上皮细胞以及膀胱上皮细胞都有ACE2高表达,推测体内SARS-CoV-2可能通过ACE2的表达影响消化、循环、泌尿等其他系统^[6]。此外,SARS-CoV-2还可能作用于T淋巴细胞,产生一系列免疫反应,导致过度炎症和器官损伤^[7]。

SARS-CoV-2感染后引发的“细胞因子风暴”学说目前备受关注,一项发表在《柳叶刀》杂志的研究结果提示,“细胞因子风暴”可能会导致COVID-

基金项目:甘肃省应对新型冠状病毒感染的肺炎疫情科研攻关特别专项(2020)

作者单位:730000 兰州大学第一临床医学院(董娜、高东艳); 730000 兰州大学第一医院呼吸与危重医学科(刘维英)

通讯作者:刘维英,电子信箱:lw70828@126.com

19 患者发生 ARDS 和多器官衰竭^[8]。另一项研究也证实, IL - 7、IL - 8、IL - 10、IFN - γ 、TNF - α 等在 SARS - CoV - 2 感染患者血浆中均升高, 且入住 ICU 组比非 ICU 组更明显, 这些炎性因子水平被认为是疾病严重程度和预后不良的重要指标之一^[9]。

二、COVID - 19 对各系统损害

SARS - CoV - 2 导致多系统损害的原因尚不完全清楚。目前认为 SARS - CoV - 2 可能通过 ACE2 表达直接感染靶细胞、全身炎症反应、免疫功能失调等途径引起人体其他系统出现不同程度的损伤。

1. 呼吸系统: 肺是受 SARS - CoV - 2 攻击的主要靶器官。与其他病毒性肺炎的病理生理机制相似, COVID - 19 早期以肺间质受累为主, 感染者肺毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞通透性增高导致蛋白质和液体渗入肺组织间隙, 当超过淋巴回流后出现肺间质充血、水肿, 并伴少量炎性细胞浸润; 当病变继续进展导致肺泡透明膜形成; 继而导致机化性肺炎出现, 病变后期肺泡内容物可能液化、吸收或被机化表现为肺间质纤维化。有研究从 COVID - 19 患者的尸检组织改变观察到双肺弥漫性肺泡损伤伴细胞纤维黏液样渗出物, 双肺显示出一定差异的肺水肿和肺透明膜形成, 符合 ARDS 表现^[10]。与 SARS 比较, COVID - 19 肺部渗出反应比较显著, 但纤维化及实变程度相对较轻^[11]。SARS - CoV - 2 造成肺部损伤的具体机制尚未十分明确。Liu 等^[12]研究发现, COVID - 19 患者血浆血管紧张素 II 水平明显高于健康人, 且其水平高低决定了患者肺损伤的严重程度。血管紧张素 II 作为 RAAS 系统中重要的活性肽之一, 推测其可能作为一种介导因子与相应受体结合造成肺部毛细血管通透性增加、炎性因子渗出等肺损伤发生, 最终导致肺纤维化发生。同时, 干扰素、白介素等多种炎性因子的直接参与可能在 COVID - 19 患者迅速进展为 ARDS 中发挥一定作用。另外, 尽管外周血 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞的数量均明显减少, 但病理研究结果发现 CD8⁺ T 细胞中含有高浓度的细胞毒性颗粒, CD4⁺ T 细胞中 CCR4⁺ CCR6⁺ Th17 细胞数量增加且均具有高度促炎效应^[11]。这印证了 SARS - CoV - 2 除了通过肺上皮细胞的 ACE2 受体直接攻击肺组织外, “细胞因子风暴” 与免疫失衡间相互作用也可能在导致 COVID - 19 患者预后不良事件中发挥一定作用^[7, 13]。

2. 消化系统: 在临床实践及一些病例报道中发现 COVID - 19 患者出现消化系统异常表现者较高,

部分患者甚至以胃肠道症状为首发症状, 也有部分患者出现消化系统器官损伤。Wang 等^[13] 研究分析了 138 例武汉 COVID - 19 确诊病例, 发现该疾病消化道症状发生率并不少见, 其中以腹泻 (10.1%)、恶心 (10.1%) 为主, 呕吐 (3.6%) 和腹痛 (2.2%) 发生率相对不多见。发表在《柳叶刀》的一篇文章报道疫情早期的 99 例 COVID - 19 患者中近一半患者出现了不同程度的肝功能异常, 其中 1 例患者肝功能损伤较重 (ALT7590U/L, AST1445/L), 提醒医护人员应及时关注并重视 COVID - 19 患者的肝损伤反应^[7]。2019 年发表在著名生物医学期刊《自然》上的研究, 通过单细胞 RNA 测序技术对 9 例肝脏捐献者正常肝组织的肝细胞进行测序分析, 该研究发现 ACE2 不仅在胆管细胞中呈现高表达, 且其表达水平与肺泡 II 型细胞中的表达相当, 甚至比在肝细胞中的表达高 20 倍^[14]。提示 SARS - CoV - 2 不仅直接与 ACE2 阳性胆管细胞结合而且与胆管细胞具有高亲和力, 据此推测 SARS - CoV - 2 患者的肝功能异常可能不是由于病毒直接对肝细胞造成了损伤, 而是由于 SARS - CoV - 2 与 ACE2 阳性胆管细胞结合引起胆汁淤积进而激发炎症反应直接导致胆管功能障碍引起, 是否有其他细胞受体参与表达仍有待于进一步研究。但同时需排除 COVID - 19 患者在抗病毒治疗过程中引发的药物性肝损害、全身炎症反应引起的肝损伤以及可能导致肝损伤的其他因素。另有研究认为 SARS - CoV - 2 可能导致胰腺损伤。Liu 等^[15] 在一项队列研究中发现, 非重症患者和重症患者胰腺损伤分别为 1% ~ 2% 和 17%, 且其中 5 例重症患者 CT 扫描发现胰腺病变, 提示 SARS - CoV - 2 相关性胰腺损伤的发生。因此, 临床工作中要重视 COVID - 19 患者出现的消化系统异常及胃肠道症状。

3. 心血管系统: COVID - 19 部分患者会存在心悸、胸闷等不适症状以及心电图、心肌酶谱、心功能异常等改变, 可能跟病毒感染直接造成心肌损伤有关, 或与部分患者合并慢性心血管基础疾病病史有关。尽管目前相关病理显示 COVID - 19 患者心脏组织中没有发现显著的组织学变化, 但一些临床病例研究说明了 COVID - 19 对心肌损伤的存在^[10]。Liu 等^[12] 报道的 1 例 COVID - 19 患者出现心肌酶明显升高、心功能急剧下降且病毒载量持续升高 1 周以上, 推测该病毒可能直接攻击心肌细胞, 引起病毒性心肌炎, 其机制可能与 SARS - CoV - 2 感染引起 RAAS 系统失衡致 ACE2 下调引起一系列病理生理改变有关。

Huang 等^[8]研究发现最早确诊的 41 例 SARS - CoV - 2 感染患者中 5 例 (12%) 患者并发了急性心肌损伤 (其中 4 例为重症患者)。另一项研究报道的 138 例 COVID - 19 住院的病例中,发生心律失常的患者占 16.7%,伴有急性心肌损伤者占 7.2%,并且 ICU 患者的 CK - MB、hs - cTnl 等心肌损伤标志物水平明显比非 ICU 患者升高,表明重症患者更易造成急性心肌损伤^[13]。段钟平等^[16]研究认为,COVID - 19 患者心肌损害可能与重症患者缺氧和呼吸衰竭导致低氧血症和高碳酸血症,以及缺氧 - 再灌注引起的自由基增多造成氧化应激加重心肌损伤等有关,同时,低氧信号通路的激活可启动免疫炎症反应,进而加重炎症反应,导致心脏组织损伤进一步加重。另外,既往伴有慢性心血管基础疾病可能会影响新型冠状病毒肺炎的发展和预后,中国疾病预防控制中心通过分析 70000 多例 COVID - 19 患者发现,伴有心血管疾病、高血压等合并症的患者病死率明显升高^[17]。其原因可能为病毒感染者伴有慢性心血管基础疾病时,机体对重症肺炎耐受力较低有关,因此更容易导致急性心血管事件的发生。因此,对既往伴有慢性心血管代谢性疾病的患者,SARS - CoV - 2 感染期间密切关注患者的心脏损害至关重要。

4. 泌尿系统:相关研究表明,ACE2mRNA 在肾脏组织高表达,且免疫组化结果显示 ACE2 蛋白在肾脏中高表达,特别在肾小管上皮细胞表达比例较高。同样,临床证据表明 SARS - CoV - 2 感染者肾脏损伤比例较高,其缘由可能为血源 SARS - CoV - 2 直接感染肾脏导致肾功能异常,而不仅仅是继发损伤。Cheng 等^[18]发表了新型冠状病毒相关肾脏损伤的特点,在 710 例病例队列中发现约 44% 患者出现蛋白尿,27% 患者伴有血尿,肾功能异常的患者占 15.5%,其中有 3.2% 患者诊断为急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI),且重症患者相关 AKI 是 COVID - 19 患者死亡的独立危险因素之一。Guan 等^[19]通过对 1099 例病例分析发现,有慢性肾脏病病史者占 0.7%,发现肾功能异常者占 1.6%,符合 AKI 诊断者占 0.5%,并认定肾功能异常和 AKI 是疾病严重程度和病情进展至入住 ICU、采用机械通气或死亡等复合终点事件的影响因素之一,因此,早期识别 COVID - 19 相关肾损伤并积极处理对疫情防控至关重要。

5. 神经系统:目前研究发现 COVID - 19 部分患者出现了头痛、颈项强直、抽搐、复视、肢体瘫痪及感觉异常、言语不清、意识障碍、大小便障碍等神经系统

症状,但是 SARS - CoV - 2 所致明确的脑炎或脑膜炎的报道罕见。Guan 等^[19]通过对 1099 例 COVID - 19 确诊病例回顾性研究发现,约 3.6% 患者存在头痛症状。近期也有 SARS - CoV - 2 感染中枢神经系统的相关报道,首都医科大学附属北京地坛医院对 1 例患者脑脊液标本进行宏基因组二代测序,得到了 SARS - CoV - 2 病毒基因组序列,且基因测序结果表明了脑脊液中存在 SARS - CoV - 2,因此不仅可考虑该患者临床诊断为 SARS - CoV - 2 相关病毒性脑炎,同时提示病毒性脑膜炎可能是导致 COVID - 19 患者存在中枢神经表现的原因之一。现有研究也证实了冠状病毒对神经系统的侵袭性,大脑神经元细胞膜上广泛分布 SARS - CoV 受体 ACE2,提示存在 SARS - CoV - 2 侵犯中枢神经系统途径。综合上述研究结果,尽管相关研究提出 SARS - CoV - 2 导致神经系统损害的相关证据,但临床仍需要更大的样本量进一步证实。

6. 凝血系统:研究显示,住院 COVID - 19 患者血浆 D - 二聚体 $> 1500 \mu\text{g/L}$ 的比例达 36%,与非入住 ICU COVID - 19 患者比较,ICU 患者具有更长的凝血酶原时间和更高的血浆 D - 二聚体水平,提示重型及危重型 COVID - 19 患者可能存在较高的血栓形成风险,可能是导致患者死亡的重要原因之一^[20]。且多种细胞因子均与促进凝血过程密切相关,COVID - 19 患者早期血浆 TNF - α 、IL - 1β 、IL - 8 水平均明显高于对照组^[8]。SARS - CoV - 2 感染引起的炎症因子及其他多种细胞因子水平的上调所带来的炎症因子风暴可能是引发凝血/纤溶系统异常的重要原因。另外,肝脏、肾脏功能的损伤也会造成患者一定程度的出凝血功能障碍。因此,应综合关注多器官功能,动态监测 COVID - 19 患者凝血功能从而减少血栓栓塞风险的发生。

7. 生殖系统:已有证据表明,睾丸 (其中包括睾丸间质细胞和输精管细胞) 是人体内 ACE2 含量较高的位置。由此为 SARS - CoV - 2 感染可能导致男性患者并发睾丸炎提供了理论基础。有研究发现确诊的 81 例育龄男性 COVID - 19 患者血清促黄体生成素 (LH) 和催乳素水平较对照组明显升高,但睾酮与卵泡刺激素相对 LH 的比值显著降低,表明 SARS - CoV - 2 感染导致睾丸功能障碍可能在这一变化过程中起重要作用。同时为 COVID - 19 可能对男性生殖功能产生影响提供了首个间接临床证据,但是,SARS - CoV - 2 感染导致男性睾丸功能障碍的报道目前仍相

对较少,仍需要开展更大的样本量研究进一步证实。

三、展 望

COVID-19 具有传播途径复杂、人群普遍易感、临床表现各异等特点,短期内在世界范围内快速增长,引起国际社会的广泛关注。感染者除了存在典型呼吸系统症状,还可能对消化、心血管和泌尿等其他各系统功能造成损伤,尤其发生在重型、危重型患者。因此,早期关注 COVID-19 患者基础疾病、综合考虑保护多器官功能对于治疗 SARS-CoV-2 感染、降低患者病死率和改善远期预后十分重要。另外,目前多数研究支持 SARS-CoV-2 可能通过 ACE2 表达直接感染靶细胞、全身炎症反应、免疫功能失调等途径引起各系统损伤,但对于 SARS-CoV-2 导致多系统损害的具体感染方式和发生分子机制尚未完全阐明,未来仍需要开展深入研究。

参考文献

- 1 Gralinski LE, Menachery VD. Return of the coronavirus: 2019 - nCoV [J]. *Viruses*, 2020, 12(2): 135
- 2 周灵, 刘辉国. 新型冠状病毒肺炎患者的早期识别和病情评估 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020, 43(3): 167-170
- 3 Special expert group for control of the epidemic of novel coronavirus pneumonia of the Chinese preventive association. An update on the epidemiological characteristics of novel coronavirus pneumonia (COVID-19) [J]. *Zhonghua Liuxingbingxue Zazhi*, 2020, 41(2): 139-144
- 4 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
- 5 Xu XT, Chen P, Wang JF, *et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. *Sci China Life Sci*, 2020, 63(3): 457-460
- 6 Zou X, Chen K, Zou JW, *et al.* The single-cell RNA-seq data analysis on the receptor ACE2 expression reveals the potential risk of different human organs vulnerable to Wuhan 2019-nCoV infection [J]. *Front Med*, 2020, 14(2): 185-192
- 7 Chen N, Zhou M, Dong X, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wu-

- han, China: a descriptive study [J]. *Lancet*, 2020, 395(10222): 391-393
- 8 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
- 9 Bassenti M, Vena A, Roberto GD. The novel Chinese coronavirus (2019 - nCoV) infections: challenges for fighting the storm [J]. *Eur J Clin Invest*, 2020, 50(3): e13209
- 10 Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al.* Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respirat Med*, 2020, 8(4): 420-422
- 11 刘茜, 王荣帅, 屈国强, 等. 新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告 [J]. *法医学杂志*, 2020, 36(1): 21-23
- 12 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
- 13 Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China [J]. *J Am Med Assoc*, 2020, 323(11): 1061-1069
- 14 Aizarani N, Sanviano A, Sagar, *et al.* A human liver cell atlas reveals heterogeneity and epithelial progenitors [J]. *Nature*, 2019, 572(7768): 199-204
- 15 Liu F, Long X, Zhang B, *et al.* ACE2 expression in pancreas may cause pancreatic damage after SARS-CoV-2 infection [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2020, 18(9): 2128-2130
- 16 段钟平, 张晶, 沈璐华, 等. 严重急性呼吸综合征患者心脏损伤的临床特征观察 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(10): 727-730
- 17 Vital Surveillances: the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) - China [J]. *China CDC Weekly*, 2020, 2(8): 113-122
- 18 Cheng YC, Luo R, Wang K, *et al.* Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19 [J]. *Kidney Int*, 2020, 97(5): 829-838
- 19 Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al.* Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China [J]. *New Eng J Med*, 2020, 382(18): 1708-1720
- 20 Arachchillage DR, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(5): 1233-1234

(收稿日期: 2020-07-15)

(修回日期: 2020-08-02)

(上接第 60 页)

- 19 Tian C, Ji Z, Xiang W, *et al.* Association of lower leukocyte count before thrombolysis with early neurological improvement in acute ischemic stroke patients [J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 56: 44-49
- 20 Kim J, Song TJ, Park JH, *et al.* Different prognostic value of white blood cell subtypes in patients with acute cerebral infarction [J]. *Atherosclerosis*, 2012, 222(2): 464-467
- 21 Sun MS, Jin H, Sun X, *et al.* Free radical damage in ischemia-reperfusion injury: an obstacle in acute ischemic stroke after revascularization therapy [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:

3804979

- 22 Cutler RG, Camandola S, Feldman NH, *et al.* Uric acid enhances longevity and endurance and protects the brain against ischemia [J]. *Neurobiol Aging*, 2019, 75: 159-168
- 23 汪云云, 谢小华, 任力杰, 等. 血尿酸水平与急性缺血性卒中病情严重程度和预后的关系研究 [J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(3): 207-212

(收稿日期: 2020-05-20)

(修回日期: 2020-06-22)