

# 新型冠状病毒对心血管系统的作用和影响

张 艳 曾 彬

**摘 要** 新型冠状病毒感染所引起的全球疫情已成为全世界亟待解决的难题。感染人数的不断增加,新型冠状病毒症状也趋于多样化。新型冠状病毒可对机体多个系统造成损伤,尤其是心脏方面,如急性心肌损伤、心律失常甚至心力衰竭,部分特殊病例可见 Takotsubo 综合征。本文结合目前已有新型冠状病毒的临床研究,主要就新型冠状病毒在心血管系统中的发病机制、病理变化及临床表现进行探讨,多项研究表明新型冠状病毒肺炎患者合并有其他心血管疾病时,预后不佳,因此对于心血管系统的研究至关重要。

**关键词** 新型冠状病毒 心血管系统 临床表现 Takotsubo 综合征

**中图分类号** R54 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.06.039

2020年3月11日,世界卫生组织正式宣布新型冠状病毒疫情大流行<sup>[1]</sup>。疫情初发时,新型冠状病毒肺炎患者多见发热、咳嗽、咳痰、肌肉酸痛、头痛及咯血等,严重的患者会出现呼吸困难和急性呼吸窘迫综合征<sup>[2]</sup>。实际上新型冠状病毒所能引起的症状是多样的,不局限于呼吸系统,反而涉及多个器官,以心血管系统症状为首发症状的患者不在少数,并且相当多的新型冠状病毒肺炎患者表现严重的心脏并发症,而这一现象在有基础心脏疾患的患者中更为明显。

## 一、新型冠状病毒对心肌损伤的发病机制

一般认为,新型冠状病毒对心肌细胞的损害机制包括以下几个方面:

1. 经由血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)进入并直接损害心肌细胞:新型冠状病毒可通过S蛋白作用于ACE2受体攻击细胞进行膜融合,通过内吞作用进入,后翻译病毒基因组<sup>[3]</sup>。ACE2主要在肺上皮细胞表达,国外研究表明心血管系统和肠、肾脏、中枢神经系统及脂肪组织也可广泛表达ACE2,新型冠状病毒同样会损害心肌细胞<sup>[4]</sup>。

2. ACE2 损耗,血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II)表达上调:ACE2可抑制多种心血管疾病如高血压、肺动脉高压、心室重构、心肌梗死以及心力衰

竭等的发生,并且还可抑制有关炎性反应,保护血管内皮,降低动脉粥样硬化的发生<sup>[5]</sup>。ACE2分解血管紧张素 I 和血管紧张素 II,对心血管系统存在一定保护作用,但 Ang II 上调会引起血压升高、血管内皮受损,造成一系列严重病理改变,新型冠状病毒正是促进了这一过程。

3. 细胞因子风暴(cytokine storm)和免疫系统失调:新型冠状病毒进入机体细胞后,在膜结合型免疫受体和下游信号通路 Th1 细胞和单核细胞介导下,引发初始免疫应答反应,包括产生细胞因子及进行干扰素应答、后细胞因子释放、中性粒细胞凋亡延迟等因素共同形成细胞因子风暴<sup>[6]</sup>。过激的免疫反应可直接攻击心肌细胞,引起心肌细胞炎性反应,甚至是凋亡、坏死,同时细胞因子风暴又可攻击血管内皮细胞后引起低血压、感染性休克等。

4. 缺氧(hypoxia):新型冠状病毒可作用于呼吸系统引起肺部损伤,组织氧气供应不足,严重者可导致急性呼吸衰竭,这些病理改变均会引起机体组织代谢、功能和结构发生异常改变,且易引起低氧血症,从而影响心肌细胞能量代谢。

另外,Bavishi等<sup>[7]</sup>研究认为损伤机制还与下列因素有关:①血液高凝状态形成,冠状动脉微血管血栓产生;②多器官弥散性内皮损伤;③炎症等引起冠状动脉斑块破裂、心肌缺血甚至梗死。

## 二、新型冠状病毒造成心肌细胞的病理改变

研究者对新型冠状病毒造成的病理改变的认识是循序渐进,首先 Fox 等<sup>[8]</sup>研究发现,新型冠状病毒肺炎患者呼吸系统可见双侧弥漫性肺泡损伤,伴明显小血管血栓形成,而心脏方面主要是心脏肥大和右心

基金项目:中央高校基本科研业务费专项资金资助项目(2042020kf1014)

作者单位:430060 武汉大学人民医院心内科、武汉大学心血管病研究所、心血管病湖北省重点实验室

通讯作者:曾彬,副教授,主任医师,电子信箱:zengbinwhu@163.com

室扩张。随后,另一项尸检研究中确定了心肌炎的存在,心肌可见多发炎症灶伴有冠状动脉、心内膜及心包受累,患者血清肌钙蛋白水平呈升高趋势,但病理解剖未发现冠状动脉破裂斑块、冠状动脉瘤或较大的肺动脉栓子<sup>[9]</sup>。Wichmann 等<sup>[10]</sup>则具体阐述了新型冠状病毒肺炎患者血液的高凝状态,死于肺栓塞的患者有下肢深静脉的血栓形成,而未发生肺栓塞的患者存在新鲜的深静脉血栓。血液处于高凝状态时,凝血功能亢进,纤维蛋白溶解系统抑制,血液黏滞度增加,这同时也会导致心脏的缺血性损伤,引起心肌缺血甚至心肌梗死。

诸多尸检结果中发现肌钙蛋白升高,提示存在心肌损伤。Buja 等<sup>[11]</sup>的尸检报告同样存在轻度至中度肌钙蛋白升高,但认为肌钙蛋白升高也许不能准确反映心肌缺血或心肌炎症引起的广泛性不可逆心肌损伤程度,可用做参考,目前存在过度解读肌钙蛋白指标的现象,必须谨慎解释心肌损伤的程度。

### 三、新型冠状病毒心血管系统的临床表现

Gupta 等<sup>[12]</sup>研究发现新型冠状病毒可以导致多种肺外表现,其中可引起直接或间接的心血管表现包括心肌损伤、心律失常、心肌病、急性冠状动脉综合征、急性肺心病和心源性休克及血栓并发症等。

#### 1. 新型冠状病毒肺炎患者并发心血管疾病

(1) 急性心肌损伤 (acute cardiac injury, ACI) 通常以肌钙蛋白等心肌损伤标志物升高为诊断标准。新型冠状病毒肺炎患者中,心肌损伤极为常见, Hang 等<sup>[2]</sup>研究发现新型冠状病毒肺炎患者有诸多并发症包括急性呼吸窘迫综合征、急性心肌损伤、核糖核酸血症及继发感染,急性心肌损伤发生率高达 12%。国外研究发现急性心肌损伤的发生率为 5% ~ 38%, 总发生率为 21.4%<sup>[7]</sup>。伴有心脏损害并表现为急性心肌损伤的新型冠状病毒肺炎患者不在少数,这与新型冠状病毒经由 ACE2 攻击心肌细胞有关,同时对于患者的预后有着极大影响。重症新型冠状病毒肺炎患者中约 1/3 合并急性心肌损伤,并且血中肌钙蛋白水平升高与心肌损伤程度一致,合并心肌损伤的患者更易进展为重症患者,这与短期内新冠肺炎合并急性心肌损伤患者死亡风险显著增加有关<sup>[13]</sup>。

(2) 心律失常 (cardiac arrhythmia) 是指窦房结本身异常或窦房结以外部位产生激动,激动传导减慢、阻滞或者异常通道传导导致心脏搏动节律异常。SARS 预后研究发现患者可并发心律失常,最常并发窦性心动过速,总发生率为 72%, 并有 40% 患者在门

诊随访期间心动过速未消失,这可能与治疗过程中使用皮质类固醇激素有关<sup>[14]</sup>。那么,与 SARS - CoV 相似的 SARS - CoV - 2 是否也会引起相当比例的心律失常患者呢? 事实上,新型冠状病毒肺炎患者同样并发心律失常,包括心房颤动、心房扑动和室性心动过速、心室颤动等致死性心律失常。在新型冠状病毒肺炎患者中心律失常发生率为 19%, 预后不良的患者发生率为 48%, 预后良好的患者为 6%<sup>[15]</sup>。有研究发现治疗前 QT 间期正常的新型冠状病毒肺炎患者治疗后 14% 的患者出现 QT 间期延长,部分患者表现出室性心动过速甚至心脏骤停,这可能与治疗中使用了延长 QT 间期的药物有关,因此临床上需要考虑治疗药物存在的致心律失常作用,如羟氯喹等<sup>[16]</sup>。

(3) 新型冠状病毒肺炎患者高血压病例屡见不鲜, Singh 等<sup>[17]</sup>综合分析了多项病例研究,发现新型冠状病毒肺炎患者高血压的发生率为 15% ~ 30%, 高血压的发生可能与 ACE2 表达下调及 Ang II 表达反射性上调有关,高血压的存在一定程度上增加了患者的再入院率,也加重了患者肺部感染及急性呼吸窘迫综合征临床表现,甚至还会加重心脏负荷,诱发心力衰竭。

(4) 心力衰竭 (heart failure, HF) 是各种心血管疾病发展的终末阶段,病因多样,主要包括心肌损伤、心脏负荷过重或不足,而呼吸道感染又是心力衰竭的最常见诱因。一项 Meta 分析中 23% 新型冠状病毒肺炎患者观察到心力衰竭表现,此外心力衰竭发生率比急性肾损伤发生率更高,死亡患者的发生率比幸存患者更高 (51.9% vs 11.7%)<sup>[18]</sup>。心力衰竭常见于有基础左心室功能障碍的患者,这类患者可能出现了新发的或原先就有此次加重的心肌病,部分还可因合并严重的实质性肺部疾病和急性呼吸窘迫综合征而出现右心衰竭。

(5) Takotsubo 综合征 (takotsubo syndrome) 又称应激性心肌病、左心室心尖球囊综合征,其特征是在没有梗阻性心外膜冠状动脉疾病的情况下,心尖部和心室中部短暂性室壁运动异常,严重者会出现心脏破裂,多见于有情绪或精神压力的绝经后女性。它是一种急性的心脏病,临床表现类似于急性冠状动脉综合征,发病与内源性外源性儿茶酚胺增多有关,可能是通过交感神经系统过度激活来诱导发生<sup>[19]</sup>。有研究认为其会出现在于部分新型冠状病毒肺炎患者,新型冠状病毒肺炎患者出现细胞因子风暴,机体产生了大量内源性儿茶酚胺也许诱发了 Takotsubo 综合征<sup>[20]</sup>。

2. 新型冠状病毒与基础疾患:有基础疾病的新型冠状病毒患者发生终末事件的概率较高。Ssentongo等<sup>[21]</sup>研究发现合并有慢性疾病如冠心病、高血压、充血性心力衰竭等新型冠状病毒肺炎患者死于新型冠状病毒的风险比无合并症患者更高,其中合并心血管和脑血管疾病的新型冠状病毒肺炎患者死亡风险高达2倍。慢性疾病的存在可影响患者免疫系统,引起免疫功能低下,患者更易罹患严重并发症。虽然从总体来看,新型冠状病毒感染的病死率不是很高,但是基础心脏疾患的存在很可能在一定程度增加病死率。

3. 新型冠状病毒与抗病毒药物:治疗用药物可在不同程度上对心血管系统造成影响,对于本身就基础疾病的患者来说,临床医生应该积极认识到药物间的相互作用,用药更加慎重。

用于疟疾、自身免疫病等治疗的氯喹(chloroquine)和羟氯喹(hydroxychloroquine)因其抗病毒作用用于治疗新型冠状病毒肺炎患者,但羟氯喹可阻断KCNH2编码的HERG/Kv11.1钾通道,延长QTc间期,长期使用可导致药物性心肌病,而同样会导致QT间期延长的还有利托那韦和奥司他韦,在治疗过程中联合使用会增加不良反应的风险<sup>[22]</sup>。

血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)可增加机体ACE2的水平以保护器官免受Ang II超负荷的影响,但宿主细胞表面ACE2表达升高可能增加病毒进入,使用与否就引起很大争议。有研究证明ACEI/ARB与感染风险的增加无关,新型冠状病毒肺炎患者使用ACEI/ARB并未增加罹患严重疾病的风险或病死率,并且ACEI/ARB的使用与新冠高血压患者病死率降低之间可能存在统计学上的关联,但还要更多的数据支持<sup>[23]</sup>。临床上,此类药物使用的安全性问题仍需要高度重视。

《2019年冠状病毒病诊疗方案(试行第八版)》建议炎症反应过度的患者接受短期类固醇治疗,但皮质类固醇的治疗性使用或将进一步增加不良心血管事件的可能性,尤其大剂量类固醇治疗可能会延迟病毒清除,延长患者病程,诱发心动过速及高血压等不良反应。

4. 新型冠状病毒与心理作用:心理作用对新型冠状病毒肺炎患者的影响是最易引起忽视的。冠状病毒的大流行对全球的心理健康产生了深远影响。SARS或MERS患者住院期间有失眠、注意力或注意

力减弱、焦虑、记忆力下降和情绪低落,预后阶段普遍存在创伤后应激障碍、抑郁和焦虑症<sup>[24]</sup>。有研究表明新型冠状病毒肺炎患者普遍存在情绪低落、焦虑等,部分患者甚至会增加不良生活方式,心理转变及不良行为的增加会改变新型冠状病毒肺炎患者的病程,这些变化可能会对患有基础心脏病患者短期和长期预后产生负面影响,且高度紧张的情绪会引起交感神经兴奋,从而引起血压升高等,更易引起冠状动脉损伤<sup>[25]</sup>。心理作用将成为临床医生要面临的一个挑战,新型冠状病毒肺炎患者心理方面的疏导及治疗有望成为临床医生的又一关注点。

#### 四、展 望

极高的传染性使得新型冠状病毒在全球造成大流行,不过多数患者预后良好,病死率相对于其他冠状病毒要低。只是目前研究数据更多是短期预后,长期预后还有待于进一步观察。要彻底解决这一世界难题,还需要开展更多的基础研究及多中心、大样本量的临床研究。目前应用于患者的治疗药物及研发中的药物是否会出现严重不良反应还有待于开展进一步的临床试验,救治新型冠状病毒肺炎患者过程中,医护人员在关注基础疾病和器官保护的同时,必须谨慎使用治疗药物。此外,心理因素的影响同样不容忽视。

#### 参考文献

- 1 Coronaviridae Study Group of the International Committee on Taxonomy of Viruses. The species Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2 [J]. *Nat Microbiol*, 2020, 5(4): 536-544
- 2 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
- 3 Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280
- 4 Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system: celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2 [J]. *Circ Res*, 2020, 126(10): 1456-1474
- 5 Ocaranza MP, Riquelme JA, García L, et al. Counter-regulatory renin-angiotensin system in cardiovascular disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(2): 116-129
- 6 Hussman JP. Cellular and molecular pathways of COVID-19 and potential points of therapeutic intervention [J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 1169
- 7 Bavishi C, Bonow RO, Trivedi V, et al. Acute myocardial injury in patients hospitalized with COVID-19 infection: a review [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2020, 6: S0033-0620(20)30123-301237

- 8 Fox SE, Akmatbekov A, Harbert JL, *et al.* Pulmonary and cardiac pathology in African American patients with COVID-19: an autopsy series from New Orleans [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, 8(7): 681-686
- 9 Cristina B, Ornella L, Stefania R, *et al.* Pathological features of COVID-19-associated myocardial injury: a multicentre cardiovascular pathology study[J]. *Eur Heart J*, 2020, 39: 39
- 10 Wichmann D, Sperhake JP, Lütgehetmann M, *et al.* Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4): 268-277
- 11 Buja LM, Wolf DA, Zhao B, *et al.* The emerging spectrum of cardiopulmonary pathology of the coronavirus disease 2019 (COVID-19): report of 3 autopsies from Houston, Texas, and review of autopsy findings from other United States cities[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2020, 48: 107233
- 12 Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, *et al.* Extrapulmonary manifestations of COVID-19[J]. *Nat Med*, 2020, 26(7): 1017-1032
- 13 Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G, *et al.* Incidence and mortality risk in coronavirus disease 2019 patients complicated by acute cardiac injury: systematic review and Meta-analysis[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2020, 21(10): 759-764
- 14 Kochi AN, Tagliari AP, Forleo GB, *et al.* Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(5): 1003-1008
- 15 Pranata R, Huang I, Raharjo SB. Incidence and impact of cardiac arrhythmias in coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review and Meta-analysis [J]. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 2020, 20(5): 193-198
- 16 Santoro F, Monitillo F, Raimondo P, *et al.* QTc interval prolongation and life-threatening arrhythmias during hospitalization in patients with COVID-19. Results from a multi-center prospective registry [J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 24: ciaa1578
- 17 Singh AK, Gupta R, Misra A. Comorbidities in COVID-19: outcomes in hypertensive cohort and controversies with renin angiotensin system blockers[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(4): 283-287
- 18 Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18): 2352-2371
- 19 Yhassan S, Falhammar H. Clinical features, complications, and outcomes of exogenous and endogenous catecholamine-triggered Takotsubo syndrome: a systematic review and Meta-analysis of 156 published cases[J]. *Clin Cardiol*, 2020, 43(5): 459-467
- 20 Singh S, Desai R, Gandhi Z, *et al.* Takotsubo syndrome in patients with COVID-19: a systematic review of published cases [J]. *SN Compr Clin Med*, 2020, 6: 1-7
- 21 Ssentongo P, Ssentongo AE, Heilbrunn ES, *et al.* Association of cardiovascular disease and 10 other pre-existing comorbidities with COVID-19 mortality: a systematic review and Meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2020, 15(8): e0238215
- 22 Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, *et al.* Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18): 2352-2371
- 23 Caldeira D, Alves M, Gouveia E Melo R, *et al.* Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers and the risk of COVID-19 infection or severe disease: systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 31: 100627
- 24 Leung TYM, Chan AYL, Chan EW, *et al.* Short- and potential long-term adverse health outcomes of COVID-19: a rapid review [J]. *Emerg Microbes Infect*, 2020, 9(1): 2190-2199
- 25 Ahmadi ZH, Mousavizadeh M, Nikpajouh A, *et al.* COVID-19: a perspective from Iran [J]. *J Card Surg*, 2020, 28: 10

(收稿日期: 2020-11-29)

(修回日期: 2020-12-05)

## 血清淀粉样蛋白 A 在糖尿病肾脏病发生、发展的研究进展

郝怡然 刘 华

**摘要** 糖尿病肾脏病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病主要的微血管并发症之一,在终末期肾病中的比例不断增加,成为替代治疗的首位病因,还是心血管事件的独立危险因素,目前认为炎症是糖尿病肾脏病发病的关键环节。血清淀粉样蛋白 A (serum amyloid A, SAA)是一种急性期反应蛋白,作为一种新型促炎性细胞因子,是联系血糖和炎症之间的关键因素,在DKD的发生、发展过程中起重要作用。SAA水平测定有助于DKD的早期诊断,评估DKD进展及危险因素;抑制SAA及其相关

基金项目:首都医科大学学生创新基金资助项目(XSKY2020129)

作者单位:100053 北京,首都医科大学宣武医院

通讯作者:刘华,电子信箱:suchbj@126.com