

· 新冠肺炎救治专题 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.02.05

新型冠状病毒肺炎的心血管系统表现

高思哲, 张巧妮, 吉冰洋

[摘要]: 自 2019 年 12 月初以来, 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)在湖北武汉感染流行并迅速辐射至全国各地, 目前已在全球多个国家发现感染病例。新型冠状病毒肺炎(COVID-19)中轻症患者偏多, 重症患者多因急性呼吸窘迫综合征和感染性休克进展迅速, 导致多器官功能衰竭, 其中心血管受累尤其明显。本文旨在探讨 SARS-CoV-2 对合并心血管疾病患者的影响以及对 COVID-19 患者的心脏损害。

[关键词]: 新型冠状病毒肺炎; 新型冠状病毒; 心血管系统; 体外膜氧合

The cardiovascular manifestations of coronavirus disease 2019

Gao Sizhe, Zhang Qiaoni, Ji bingyang

Department of Cardiopulmonary Bypass, Fuwai Hospital, National Center for Cardiovascular Diseases, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College, Beijing 100037, China

Corresponding author: Ji Bingyang, Email: jibingyang@fuwai.com

[Abstract]: Since the outbreak of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) in Wuhan in early December 2019, the virus has rapidly spread to other parts of China and the world. Mild cases are more common in coronavirus disease 2019 (COVID-19). However, severe cases often face multiple organ dysfunction due to acute respiratory distress syndrome and septic shock, in which the cardiovascular system is obviously involved. The purpose of this study was to investigate the effects of SARS-CoV-2 on patients with cardiovascular disease and their cardiac injury.

[Key words]: COVID-19; SARS-CoV-2; Cardiovascular system; Extracorporeal membrane oxygenation

自 2019 年 12 月初以来, 新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2; 也称 2019-nCoV)在湖北武汉感染流行并迅速辐射至全国各地, 目前已在全球多个国家发现感染病例, 2 月 28 日起世界卫生组织将其风险级别调至“非常高”。截至 2 月 28 日 24 时, 全国累计确诊新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)病例 79 251 例, 现存确诊 37 414 例, 现存重症病例 7 664 例, 占 20.5%。《新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案(试行第六版)》中提出临床救治的重点是挽救重症和危重症患者生命, 降低死亡率^[1]。根据临床资料, 目前感染患者轻症偏多, 重症患者多因急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)和感染性休克进展迅速, 最终导致多器官功能衰竭, 其中心血管系统受累尤其明显。本文总结 COVID-19 患者心血管系统相关的机制、病理损伤、

临床表现、实验室检查、支持治疗等, 探讨 SARS-CoV-2 对合并心血管疾病患者的影响以及对 COVID-19 患者的心脏损害。

1 心血管相关机制

Zhou 等人^[2]在《自然》杂志中指出 SARS-CoV-2 与严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)冠状病毒相似度高达 79.5%。与 SARS 冠状病毒相似, SARS-CoV-2 也通过与血管紧张素转换酶 2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)受体和细胞丝氨酸蛋白酶 TMPRSS2 结合的刺突蛋白, 进入靶细胞^[3], 因此 ACE2 可作为干预 SARS-CoV-2 传播与致病的靶点。

ACE2 是肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)重要的调节分子, 组织 RAS 会参与心、肺、脑、肾、血管等组织重构、炎症反应及组织损伤。ACE2 属于二肽羧基二肽酶的血管紧张素转换酶家族, 与人血管紧张素 1 转换酶具有相当大的同源性, 可催化血管紧张素 I(Ang I)分裂成血

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院体外循环中心

通讯作者: 吉冰洋, Email: jibingyang@fuwai.com

管紧张素 1-9 (Ang 1-9) 和血管紧张素 II (Ang II) 分裂成血管舒张剂血管紧张素 1-7 (Ang 1-7)^[4], 具有舒张血管、抗炎、抗纤维化、抗细胞增殖等多种生物学活性^[5]。

ACE2 在各器官和细胞的特异性表达提示其可能在调节心血管和肾脏功能以及生育方面发挥作用。目前已有报道证明 SARS-CoV-2 可结合 ACE2, 造成肝脏细胞、结肠腺细胞、肾脏和睾丸组织的损伤^[6-8]。鉴于 ACE2 在心脏的血管内皮细胞和心肌细胞亦有表达, 所以 SARS-CoV-2 所致心脏损伤也可能与 ACE2 的信号通路相关。

2 合并心血管疾病患者的特殊处理

COVID-19 患者中合并既往疾病者比重较高, 根据中国疾病预防控制中心最新发表的纳入 44 672 名 COVID-19 患者的横断面调查研究, 最常见的前五位合并疾病为高血压 (12.8%)、糖尿病 (5.3%)、心血管疾病 (4.2%)、呼吸道感染 (2.4%) 和癌症 (0.5%)^[9]。

2.1 高血压 中国疾病预防控制中心发表的《新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析》中提示高血压为患者中最常见的基础性疾病, 合并高血压的患者共 2 683 人, 占总患者数的 12.8%, 死亡患者中有 39.7% 患有高血压。钟南山团队研究纳入 1 009 名患者^[10], 其中 165 名患者有高血压病史, 占 15.0%。Wang 等人^[11]的研究纳入 138 名患者, 高血压患者占 31.2%。合并高血压的 COVID-19 患者相对病情较重, 转入 ICU 治疗比例较高。钟南山团队^[10]的研究中, 重症患者中, 合并高血压的人数相对更多 (23.7% vs. 13.4%, $P < 0.001$); Wang 等人^[11]的研究中, 合并高血压患者转入 ICU 治疗比例更高 (58.3% vs. 21.6%, $P < 0.001$)。

目前, 血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitors, ACEI)/血管紧张素受体阻滞剂 (angiotensin receptors blocker, ARB) 是高血压的一线用药。自 2000 年发现 ACE2 以来, 其作为一种潜在的降低血压的治疗手段引起了临床医生与研究者的极大兴趣, 尤其是用于治疗过量的 Ang II 而导致的血压升高。鉴于 ACE2 可作为 SARS-CoV-2 的靶点, 目前临床上针对 COVID-19 合并高血压患者的治疗存在争议。在 COVID-19 患者中, SARS-CoV-2 可能通过降低 ACE2, 激活 RAS 系统, 导致肺损伤。高血压患者 ACE2 蛋白表达量降低, 应用 ACEI/ARB 反馈升高 ACE2, 一方面改善肺部炎症, 另一方面导致病毒更易入侵细胞, 目前并没有

明确研究证明这两种作用哪一种占主导^[12-13]。目前临床倾向不在病毒感染到恢复的短时间内应用 ACEI/ARB, 建议首选钙拮抗剂或直接肾素抑制剂阿利吉仑^[14]。

2.2 心血管疾病 2 月 13 日, 美国心脏病学会^[15]就新冠病毒对心脏的影响发布公告, 指出心血管病患者为感染新冠病毒的高风险人群。且重症患者中冠心病患者占比较大, 死亡率更高。《新型冠状病毒肺炎流行病学特征分析》中, 4.2% 的患者及 22.7% 的死亡患者患有心血管疾病。Wang 等人的研究中, 合并心血管疾病患者转入 ICU 治疗比例更高 (25.0% vs. 10.8%, $P = 0.04$)。在最早公开报道的 17 例死亡患者中, 有两名患者合并冠心病。其他早期研究中 COVID-19 患者患有基础心血管疾病者占 2.5%~40% 不等^[10, 16-17]。另外有研究提示, 合并心血管疾病的 COVID-19 患者发生心力衰竭的可能性较高^[18], 从而增加了死亡或其他终点事件发生率。

对于合并心血管疾病的 COVID-19 患者, 建议继续使用他汀、 β 受体阻滞剂、阿司匹林等稳定斑块, 提供心脏保护; 在病毒感染到恢复的短时间内暂停 ACEI 的使用。

3 重症患者心肌损伤

目前的统计数据显示 COVID-19 患者中 19% 左右会出现呼吸窘迫, 转为重症患者。而根据目前有限的临床证据可知, 重症患者死亡率可达到 50% 以上^[19]。在 SARS 和中东呼吸综合征 (Middle East respiratory syndrome, MERS) 中均有伴发心肌炎或急性心肌梗死的报道^[20-21], 也有研究报道 SARS 患者发生可逆性亚临床舒张性左心室损伤^[22]。目前公布的 COVID-19 患者解剖结果提示其病理特征与 SARS 和 MERS 病理特征非常相似, 尽管仅心肌间质中观察到少量单核细胞炎性浸润, 并无实质损害^[23], 但这些结果仍然提示需要重视 COVID-19 患者中出现的心肌损伤。

3.1 临床表现 COVID-19 部分患者出现心肌损伤, 症状无明显特异性, 可伴有气短、呼吸困难、胸闷或胸痛等, 应注意患者是否出现晕厥症状。而这类患者一般病情较重, 转入 ICU 治疗比例增加。在纳入 52 名重症患者的研究中, 共 12 名 (23%) 出现心脏损伤, 而 28% 的死亡患者曾出现过心脏损伤^[24]。Wang 等人报道的 138 名患者中, 有 10 名患者出现急性心肌损伤, 出现心肌损伤的患者转入 ICU 治疗比例较高 (22.2% vs. 2.0%, $P < 0.001$)^[11]。在最早

报道的 COVID-19 临床特征的研究中,纳入的 41 名患者中,有 5 名(12%)患者出现急性心肌损伤,出现心肌损伤患者转入 ICU 治疗比例较高,有统计学差异(31% vs. 4%, $P = 0.017$)^[17]。

3.2 诊断 COVID-19 患者多出现心肌酶谱、肌钙蛋白、肌红蛋白的异常,提示心肌损伤。建议早期监测以上指标,辨别重症患者并早期干预治疗。根据《新型冠状病毒感染相关心肌损伤的临床管理专家建议》^[25],新冠肺炎相关心肌损伤的定义为:新型肺炎确诊或疑似患者中,出现心肌损伤标志物[肌钙蛋白(cTnI/cTnT)]升高和/或降低超过第 99 百分位上限(URL),且无心肌缺血的临床证据,以及可伴 B 型利钠肽(BNP)或 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP)水平升高。该建议同时提示部分心肌损伤患者的体征往往不具有特异性,窦性心动过速特别是夜间心动过速、心率增快与体温升高不相称(>10 次/°C),可作为诊断的重要线索。以下实验室检查可作为心肌损伤诊断的参考:

3.2.1 心肌酶谱 COVID-19 患者心肌酶普遍升高,以乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)升高最为显著,肌酸激酶,肌酸激酶同工酶 MB(creatine kinase MB, CKMB),天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase, AST)等均有不同程度升高。Wang 等人的研究中,LDH 升高,中位数及四分位间距为 261 (182, 403) U/L;CKMB 的中位数及四分位间距为 14 (10, 18) U/L,其中转入 ICU 治疗的患者高于未转入 ICU 治疗的患者[18 (12, 35) U/L vs. 13 (10, 14) U/L, $P < 0.001$]。现有研究中 LDH 升高的患者比例均超过 70%,CK 升高的患者比例在 13%~33%不等,37%的患者 AST 升高^[16-17]。因此建议对于 COVID-19 患者,早期监测心肌酶谱的异常升高,以确定重症病例。

3.2.2 肌钙蛋白 COVID-19 部分患者出现肌钙蛋白升高。很多中心应用高敏肌钙蛋白 I(hs-cTnI)升高判断 COVID-19 患者是否出现心肌损伤。Wang 等人的研究中,hs-cTnI 中位数及四分位间距为 6.4 (2.8, 18.5) pg/ml,其中转入 ICU 治疗的患者高于未转入 ICU 治疗的患者[11.0 (5.6, 26.4) pg/ml vs. 5.1 (2.1, 9.8) pg/ml, $P = 0.004$]。Huang 等人的研究中诊断为病毒性心肌损伤的 5 名患者 hs-cTnI 持续升高。

3.2.3 肌红蛋白 COVID-19 部分患者出现肌红蛋白升高。Chen 等人的研究中,肌红蛋白中位数及四分位间距为 49.5 (32.2, 99.8) ng/ml, 15 例患者(15%)肌红蛋白升高。在一篇纳入 28 名 1 个月至

17 岁的儿童患者的文献中显示,儿科患者也在发病早期出现肌红蛋白升高^[26]。

3.3 治疗

3.3.1 一般治疗 所有重型患者均应严密监护,可及时给予有效氧疗措施,包括鼻导管、面罩给氧和经鼻高流量氧疗;可使用改善心肌能量代谢的药物改善心肌功能。在呼吸衰竭出现早期,应用呼吸机辅助通气改善肺功能。

3.3.2 体外生命支持治疗 《新型冠状病毒感染肺炎诊疗方案(试行第六版)》中提出:针对重型、危重型病例的治疗原则包括不同水平的呼吸支持及循环支持,并将体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)列为严重 ARDS 患者的挽救治疗。Chen 等也肯定了 ECMO 在儿科患者中的治疗^[27]。ECMO 是一项高级体外生命支持技术,维持机体循环灌注与氧供平衡,使心肺获得短暂休息的机会以等待其功能恢复。在现有报道中,ECMO 均应用于重症患者,于 ICU 管理,应用率在 0.5%~11.5%^[10-11, 16, 24]。目前已有 ECMO 治疗 COVID-19 的成功报道^[28]。

对于仅存在一般治疗难以纠正的呼吸衰竭的患者,建议使用提供呼吸支持的静脉-静脉(veno-venous, V-V) ECMO 模式,推荐指征如下:氧合指数:动脉氧分压/吸入氧浓度($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) <50 mm Hg 超过 3 h; $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 80$ mm Hg 超过 6 h; $\text{FiO}_2 = 1.0$, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 100$ mm Hg;动脉 pH 值 <7.25 且 $\text{PaCO}_2 > 60$ mm Hg 超过 6 h,且呼吸频率 >35 次/min;呼吸频率 >35 次/min 时, pH 值 <7.2 且平台压 >30 cmH₂O^[29-30]。

对于以下情况应考虑应用同时提供呼吸循环支持的静脉-动脉(veno-arterial, V-A) ECMO 模式。合并心血管疾病的患者,病情进展期间出现药物治疗难以救治的心源性休克;病情进展迅速的患者,伴随感染性休克、循环衰竭;SARS-CoV-2 所致心肌炎,从而发生急性心衰^[31]。

但值得注意的是,COVID-19 患者多出现凝血激活现象,凝血检查中可见凝血酶原时间延长, D 二聚体增高。因此,可根据凝血检查结果适当调整 ECMO 抗凝用药。

4 其他心血管系统表现

随着 COVID-19 确诊患者数量的增多,部分患者就诊时并无发烧、咳嗽等典型呼吸系统症状,仅以心悸、胸闷等心血管系统症状为首表现^[32],提示应重视发病早期的非呼吸系统症状。在一篇纳入 137 名患者的研究中,以心悸为起始症状的患者占 7.3%^[18]。

在 COVID-19 患者中,部分患者出现心律失常,发生心律失常的患者转入 ICU 治疗的比例较高。Wang 等人的研究中发现 16.7% 的患者出现心律失常,出现心律失常患者转入 ICU 治疗比例较高 (44.4% vs. 6.9%, $P < 0.001$)。

此外,有研究建议^[33]要注意维持患者心率,使其保持一个较高的水平,因为成功出院患者心率高于未出院患者 [(98.6±8.8)次/min vs. (88.8±8.2)次/min, $P = 0.043$]。

5 总结

自 SARS-CoV-2 感染迅速蔓延至全国各地以来,我国经济社会发展面临着较大挑战,本文回顾了自疫情发展以来的心血管疾病相关报道,希望为 COVID-19 患者心血管疾病的管理提供部分信息,然而目前能获取的患者临床资料不足,若建立全国 COVID-19 危重症患者的治疗分享平台,一线临床工作者及研究人员可通过有效的经验分享,总结临床资料,提高整体救治水平。

参考文献:

- [1] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版). 2020.<http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2/files/b218cfeb1bc54639af227f922bf6b817.pdf>.
- [2] Zhou P, Yang XL, Wang XG, *et al*. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. *Nature*, 2020. [Epub ahead of print].
- [3] Wu F, Zhao S, Yu B, *et al*. A new coronavirus associated with human respiratory disease in china[J]. *Nature*, 2020. [Epub ahead of print].
- [4] Clarke NE, Turner AJ. Angiotensin-converting enzyme 2: the first decade[J]. *Int J Hypertens*, 2012, 2012: 307315.
- [5] 刘子涵,郑恩来,张凤,等. 血管紧张素转换酶 2 对心血管系统疾病影响的研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2019,39(6): 1520-1522.
- [6] Chai X, Hu L, Zhang Y, *et al*. Specific ACE2 expression in cholangiocytes may cause liver damage after 2019-nCoV Infection [J]. *bioRxiv*, 2020;2020.02.03.931766.
- [7] Wang J, Zhao S, Liu M, *et al*. ACE2 expression by colonic epithelial cells is associated with viral infection, immunity and energy metabolism[J]. *medRxiv*, 2020;2020.02.05.20020545.
- [8] Fan C, Li K, Ding Y, *et al*. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV Infection [J]. *medRxiv*, 2020;2020.02.12.20022418.
- [9] 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.
- [10] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, *et al*. Clinical characteristics of corona-

- virus disease 2019 in china[J]. *N Engl J Med*, 2020. [Epub ahead of print].
- [11] 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.[Epub ahead of print].
- [12] Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, *et al*. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 [J]. *Circulation*, 2005, 111(20): 2605-2610.
- [13] Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, *et al*. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function[J]. *Nature*, 2002, 417(6891): 822-828.
- [14] 刘力生,张维忠,曾正陪,等. 关于新型冠状病毒肺炎患者的血压管理. <http://www.365heart.com/show/143288.shtml>.
- [15] Mohammad Madjid,ScottD Solomon,Orly Vardeny P. Cardiac Implications of Novel Wuhan Coronavirus (2019-nCoV) [J]. *ACC Clinical Bulletin*, 2020, 1-4.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Kui L, Fang YY, Deng Y, *et al*. Clinical characteristics of novel coronavirus cases in tertiary hospitals in hubei province[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2020.[Epub ahead of print].
- [19] Liu Y, Sun W, Li J, *et al*. Clinical features and progression of acute respiratory distress syndrome in coronavirus disease 2019[J]. *medRxiv*, 2020;2020.02.17.20024166.
- [20] Peiris JS, Chu CM, Cheng VC, *et al*. Clinical progression and viral load in a community outbreak of coronavirus-associated SARS pneumonia: a prospective study[J]. *Lancet*, 2003, 361(9371): 1767-1772.
- [21] Alhogbani T. Acute myocarditis associated with novel middle east respiratory syndrome coronavirus[J]. *Ann Saudi Med*, 2016, 36(1): 78-80.
- [22] Li SS, Cheng CW, Fu CL, *et al*. Left ventricular performance in patients with severe acute respiratory syndrome: a 30-day echocardiographic follow-up study[J]. *Circulation*, 2003, 108(15): 1798-1803.
- [23] Xu Z, Shi L, Wang Y, *et al*. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020. [Epub ahead of print].
- [24] 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. [Epub ahead of print].
- [25] 国家老年疾病临床医学研究中心,中国老年医学学会心血管病分会,北京医学会心血管病学分会影像学. 新型冠状病毒感染相关心肌损伤的临床管理专家建议[J]. *中国循环杂志*, 2020,35(4): 1-5.

(转第 102 页)