

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2020.03.11

新型冠状病毒肺炎患者心肌损伤的临床分析

汪 成,黎笔熙,李 波,李福祥,王加利

[摘要]:目的 研究分析新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者是否有病毒直接攻击心肌引起损伤,为 COVID-19 患者的诊治和预防提供依据。方法 收集 2020 年 2 月 12 日至 2020 年 3 月 14 日间,从解放军中部战区总医院感染科出院的 227 例 COVID-19 确诊患者的入院临床资料和心脏相关实验室检查结果,并进行回顾性分析。结果 19.4% 患者肌红蛋白(MB)异常,7.5% 患者有肌钙蛋白(cTn)异常升高,4.8% 患者有肌酸激酶同工酶(CKMB)异常,5.7% 患者有脑钠肽(BNP)异常升高;患者平均年龄为 55 岁(17~88 岁),其中 75 岁以上的患者占比 13.2%,60~75 岁占比 29.5%,60 岁以下占比 57.3%,且 75 岁以上患者心肌标志物异常较其他两组多,有明显统计学意义($P < 0.05$);不同的临床分型中,“危重型组”较“轻型及普通型组”心肌标志物明显升高,有明显统计学意义($P < 0.05$);院前时间 ≥ 14 d 患者的心肌标志物明显高于 < 14 d 者,有明显统计学意义($P < 0.05$);有合并症患者的心肌标志物明显高于无合并症者,有明显统计学意义($P < 0.05$)。结论 COVID-19 患者发生严重心肌损伤的情况不多,新型冠状病毒直接攻击心肌导致损伤的可能性较小。但有合并症的老年患者,如不及时就诊,可能会因原发病导致的缺氧而影响心肌,导致预后不佳。

[关键词]: 新型冠状病毒肺炎;心肌损伤;心肌标志物

Clinical analysis of the myocardial injury of coronavirus disease 2019

Wang Cheng, Li Bixi, Li Bo, Li Fuxiang, Wang Jiali

Department of Cardiovascular Surgery, General Hospital of Chinese People Liberation Army, Beijing 100853, China

Corresponding author: Wang Jiali, Email: wangjiali301@sina.com

[Abstract]: **Objective** To analyse the relationship between coronavirus disease 2019 (COVID-19) and viral myocardial injury to improve the prevention and treatment. **Methods** A total of 227 patients with COVID-19 were enrolled in this study, who were discharged from our unit from February 12 to March 14, 2020. The collected information including clinical data and biomarkers of myocardial injury on admission were analysed retrospectively. **Results** There were 19.4% of patients with abnormally elevated myoglobin, 7.5% with abnormally elevated troponin, 4.8% with abnormally elevated CKMB and 5.7% with abnormally elevated BNP. The average age was 55 years (17 to 88 years), of which 13.2% were over 75 years old and 29.5% were between 60-75 years old. Compared with others, patients over 75 years old had obviously abnormal biomarkers of myocardial injury, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Among different clinical classifications, biomarkers of the severe patients increased more than those of the mild and moderate patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Patients with pre-hospital time of longer than 14 days had higher abnormal biomarkers of myocardial injury than the others, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Patients with cardiac complications had higher abnormal biomarkers of myocardial injury than the others, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** COVID-19 patients with severe myocardial injury are rare. SARS-CoV-2 infections are less likely to directly attack the myocardium. Aged patients with complications and delayed hospitalization are inclined to have myocardial injury due to hypoxia resulting from aggravated primary disease, and the prognosis is poor.

[Key words]: COVID-19; Myocardial injury; Biomarkers of myocardial injury

作者单位:100853,北京,解放军总医院第一医学中心心血管外科(汪成、王加利);430010 武汉,解放军中部战区总医院(黎笔熙、李波);610083 成都,解放军西部战区总医院(李福祥)

通讯作者:王加利,Email:wangjiali301@sina.com

自 2019 年 12 月起,新型冠状病毒肺炎(new coronavirus pneumonia, COVID-19)来势汹汹,横行肆虐,已造成全球超过 280 万人感染,给社会、经济和民生带来巨大损失,引起世界卫生组织与国际社会的高度关注。目前中国疫情虽然已得到初步控

制,但因该病病毒,即严重急性呼吸综合征冠状病毒-2(severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2, SARS-CoV-2),有传播能力强、人传人且潜伏期长的特点^[1],同时可以造成大量患者无症状感染^[2],这不仅对人类的健康安全有着极大的威胁和隐患,还给今后的生活方式和行为活动带来巨大的改变^[3-4]。

研究发现, SARS-CoV-2 通过其表面的棘突糖蛋白(spinous glycoprotein, S 蛋白)与人体呼吸道上皮细胞的血管紧张素转换酶(angiotensin converting enzyme, ACE)2 相结合而侵入细胞^[5],而 ACE2 在心肌细胞和冠状动脉内皮细胞中广泛表达^[6],通过与 ACE 相互制衡,在维持心血管系统正常生理功能、重塑和调节心脏功能及预防和逆转心力衰竭中发挥重要作用^[7-9]。因此有些学者推测 SARS-CoV-2 可能会直接攻击心肌。刘茜等^[10]通过病理解剖发现病死患者有心肌损伤,而近日很多临床证据显示部分 COVID-19 患者具有不同程度的病毒相关的心肌损伤^[11-13]。然而,笔者在临床一线工作中似乎并没有发现病毒直接攻击心肌的相关证据。

因此,为了明确 COVID-19 患者是否伴有病毒相关的心肌损伤,本研究收集并分析了 227 例 COVID-19 确诊患者的临床资料和相关实验室检查结果,探讨 COVID-19 患者病毒相关的心肌损伤情况。

1 对象与方法

1.1 分析对象 选取 2020 年 2 月 12 日至 3 月 14 日从中国人民解放军中部战区总医院感染科出院的 227 例 COVID-19 确诊患者入院时的临床资料和相关实验室检查结果,通过回顾性分析方法进行研究(所有资料系第一作者作为军队前方专家组成员在支援武汉期间收集)。

1.2 入选标准 依据国家卫生健康委员会颁布的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[14]的诊断和临床分型标准对患者进行诊断和分型。

1.3 一般资料 通过查询病历及既往检查资料采集入选者的一般资料。

1.4 标本采集及检测 采集患者入院时(入院当天或翌日)的血液标本,检测肌红蛋白(myoglobin, MB)、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase isoenzyme, CKMB)和脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)。

1.5 统计学分析应用 SPSS 22.0 软件分析数据。符合正太分布的定量数据资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)

表示,不符合正太分布的定量数据资料用 M(Q1, Q3)表示,组间对比用 Mann-Whitney U 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料 227 例患者中,男性 129 例,女性 98 例,年龄为 17~88(55±17)岁,其中 60 岁以下患者占比 57.3%,60~75 岁占比 29.5%,75 岁以上占比 13.2%。临床分型中,轻型及普通型占比 76.0%,重型占比 15.0%,危重型占比 9.0%。平均院前时间为(9.7±7.3)d,小于 14 d 占比 77.5%。合并症方面,27.8%的患者合并有高血压病,8.4%合并有冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病),2.6%合并有瓣膜性心脏病(瓣膜病),4.0%合并有心律失常,9.3%合并有贫血。见表 1。

表 1 COVID-19 患者的一般资料(n=227)

病例特点	数值
男性[n(%)]	129(56.8)
年龄	
≤59岁[n(%)]	130(57.3)
60~74岁[n(%)]	67(29.5)
≥75岁[n(%)]	30(13.2)
新冠肺炎的临床分型	
轻型及普通型[n(%)]	172(76.0)
重型[n(%)]	34(15.0)
危重型[n(%)]	21(9.0)
新冠肺炎的院前时间(d)	9.7±7.3
<14d[n(%)]	176(77.5)
≥14d[n(%)]	51(22.5)
合并症	
高血压[n(%)]	63(27.8)
冠心病[n(%)]	19(8.4)
瓣膜病[n(%)]	6(2.6)
心律失常[n(%)]	9(4.0)
贫血[n(%)]	21(9.3)

2.2 心肌标志物检查结果 入院时部分患者出现 MB、cTn、CKMB 和 BNP 异常升高的情况,占比分别为 19.4%、7.5%、4.8%和 5.7%。

COVID-19 患者心肌标志物与年龄情况:见表 2。三个年龄组各项心肌标志物的测量值,两两相互比较,有明显统计学差异($P < 0.05$),其中 ≥75 岁组患者的 MB 为 97.4(51.6, 169.7) μg/L,明显升高。见表 3。

表 2 COVID-19 患者入院时各年龄组心肌标志物异常的发生率(n=85)

项目分组	合计	≥75 岁	60~74 岁	≤59 岁
MB>72 μg/L[n(%)]	44(19.4)	20(45.5)	11(25.0)	13(29.6)
cTn>0.02 μg/L[n(%)]	17(7.5)	13(76.5)	3(17.6)	1(6.9)
CKMB>4.94 μg/L[n(%)]	11(4.8)	5(45.5)	4(36.4)	2(18.2)
BNP>900 pg/ml[n(%)]	13(5.7)	10(76.9)	3(23.1)	0

注:该表显示有心肌标志物异常的人数,非总人数。

表 3 COVID-19 患者各年龄组心肌标志物的比较(n=227)

项目分组	≥75 岁(A) (n=30)	60~74 岁(B) (n=67)	≤59 岁(C) (n=130)	组间比较 P 值		
				A vs. B	A vs. C	B vs. C
MB(μg/L)	97.4(51.6,169.7)	34.8(24.7,53.9)	22.3(19.7,39.6)	0.000	0.000	0.000
CTn(μg/L)	0.017(0.013,0.027)	0.008(0.006,0.010)	0.005(0.003,0.006)	0.000	0.000	0.000
CKMB(μg/L)	2.66(1.54,4.00)	1.29(0.93,2.06)	1.12(0.60,1.20)	0.000	0.000	0.001
BNP(pg/ml)	520.5(229.0,1203.5)	88.0(42.0,178.0)	83.2(17.8,89.0)	0.000	0.000	0.000

表 4 COVID-19 患者入院时心肌标志物异常者不同临床分型的发生率(n=85)

项目分组	合计	轻型及普通型	重型	危重型
MB>72 μg/L[n(%)]	44(19.4)	23(52.3)	9(20.5)	12(27.3)
cTn>0.02 μg/L[n(%)]	17(7.5)	7(41.2)	3(17.6)	7(41.2)
CKMB>4.94 ng/ml[n(%)]	11(4.8)	5(45.5)	2(18.2)	4(36.4)
BNP>900 pg/ml[n(%)]	13(5.7)	4(30.8)	4(30.8)	5(38.5)

注:该表显示有心肌标志物异常的人数,非总人数。

表 5 COVID-19 患者各临床分型组心肌标志物的比较(n=227)

项目分组	轻型及普通型(A) (n=172)	重型(B) (n=34)	危重型(C) (n=21)	组间比较 P 值		
				A vs. B	A vs. C	B vs. C
MB(μg/L)	25.7(20.04,0.1)	50.0(24.8,103.4)	83.2(52.3,212.1)	0.001	0.000	0.012
cTn(μg/L)	0.006(0.004,0.008)	0.007(0.005,0.013)	0.015(0.006,0.026)	0.025	0.000	0.065
CKMB(μg/L)	0.94(0.66,1.52)	1.48(0.79,2.40)	2.53(1.11,3.34)	0.008	0.001	0.113
BNP(pg/ml)	53.5(22.0,126.8)	96.5(27.3,470.8)	356.0(26.0,937.5)	0.037	0.001	0.264

COVID-19 患者心肌标志物与临床分型情况:见表 4。三个分型组各项心肌标志物的测量值,两两相互比较,轻型及普通型组与其他两组均有明显统计学差异($P < 0.05$),而重型组和危重型组之间只有肌红蛋白有明显统计学差异($P < 0.05$),其中危重型组患者的 MB 为 83.2(52.3,212.1)μg/L,明显升高。见表 5。

COVID-19 患者心肌标志物与院前时间情况:两组相互比较,均有明显统计学差异($P < 0.05$)。见表 6。

COVID-19 患者心肌标志物与有/无合并症情况:两组相互比较,均有明显统计学差异($P < 0.05$)。见表 7。

表 6 COVID-19 患者不同院前时间的心肌标志物的比较

项目	<14 d(n=176)	≥14 d(n=51)	P 值
MB(μg/L)	25.7(20.0,43.8)	56.0(35.0,146.8)	0.000
cTn(μg/L)	0.006(0.004,0.008)	0.009(0.006,0.019)	0.000
CKMB(μg/L)	0.93(0.65,1.52)	1.89(1.01,2.87)	0.000
BNP(pg/ml)	52.0(22.0,125.0)	141.0(29.0,619.0)	0.000

表 7 COVID-19 患者有/无合并症的心肌标志物的比较

项目	有合并症(n=86)	无合并症(n=141)	P 值
MB(μg/L)	48.8(24.2,94.7)	24.9(20.0,42.3)	0.000
cTn(μg/L)	0.009(0.006,0.015)	0.006(0.004,0.007)	0.000
CKMB(μg/L)	1.49(0.86,2.52)	0.87(0.61,1.40)	0.000
BNP(pg/ml)	124.0(50.8,432.3)	32.0(18.5,106.0)	0.000

3 讨论

近日有相关研究报道了 COVID-19 患者心肌损伤情况,其中,Huang 等^[11]的 41 例 COVID-19 患者研究发现,其中有 12% 的患者诊断为病毒相关的心肌损伤;Wang 等^[12]的 138 例 COVID-19 患者研究发现,有 7.2% 的患者出现心肌损伤;Yang 等^[13]发现 COVID-19 重症患者的心肌标志物明显高于非重症患者。因此,一些学者有理由怀疑, SARS-CoV-2 可能会直接攻击心肌。

但本研究数据显示,227 例患者心肌标志物多是 MB 升高(仅有 44 例),且升高幅度不大,MB 升高不仅多见于心肌损伤、缺血性心肌病,也常见于多发性肌炎、肾功能不全等情况,其特异性较差;cTn 升高患者也仅占 7.5%,升高幅度也不大,即使 cTn(特别是 cTnI)与心肌损伤有较好的相关性、窗口期较长、能判断病情轻重,也不能完全作为 SARS-CoV-2 攻击心肌的证据;而 CKMB 和 BNP 升高患者占比更少,且升高幅度不大、数据较离散,同时,以上四个心肌标志物异常升高多出现 ≥75 岁以上的老年患者中,而这些老年患者入院时多伴有高血压病、冠心病、瓣膜病、心律失常等心脏相关并发症,有部分老年患者入院即发现因感染诱发的急性心力衰竭,BNP 高达 3 000 pg/ml;同时,危重型患者、拖延就诊时间的患者多数存在低氧血症引起心肌损伤的情况;且通过仔细复习病历资料,笔者发现,心肌标志物升高的患者多在 1 月底或 2 月初发病,当时疫情爆发,医疗资源相对紧张、入院收治比较困难,很多患者因恐惧而导致睡眠不足、营养不良,尤其不少老年患者无法及时就诊,慢性原发病急性爆发、拖延诊治等情况。

综上所述,笔者认为 SARS-CoV-2 直接攻击心肌引起心肌损伤的可能性不大。但通过仔细分析数据,发现有合并症的老年患者,较其他患者而言,如有症状,需及时就诊,切勿拖延,且需积极治疗,避免从轻型或普通型转化为重型或危重型而导致预后欠佳。

本研究的不足之处,主要有以下几个方面:①纳入对象是已经出院的患者,属于回顾性临床研究,而且轻型或普通型患者占多数,因此,样本的代表性受

到局限;②收集到的数据较为离散;③受到疫情条件的影响,入院患者(特别是轻型或普通型)未进行心脏超声、血气分析等检查,且心肌标志物的复查也未及时跟进,故而观察指标的完整性不够理想。所以,仍需要综合各地的大数据对“SARS-CoV-2 是否直接攻击心肌引起心肌损伤”进行系统的研究,为治疗 COVID-19 积累宝贵的经验。

参考文献:

- [1] Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and important lessons from the coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak in china: summary of a report of 72 314 cases from the chinese center for disease control and prevention [J]. JAMA, 2020, 323(13): 1239-1242.
- [2] 刘又宁. 我对新型冠状病毒病的实践体会与学习心得 [N]. 中国医学论坛报.2020.4.16.
- [3] Fontanarosa PB, Bauchner H. COVID-19-looking beyond tomorrow for health care and society [J]. JAMA, 2020, 323(19): 1907-1908.
- [4] Bauchner H, Sharfstein J. A bold response to the COVID-19 pandemic: medical students, national service, and public health [J]. 2020, 323(18): 1790-1791.
- [5] 杨建民,孟晓,薛飞,等. 新型冠状病毒感染背景下的 ACE2:是敌还是友 [J]? 中华心血管病杂志,2020.
- [6] 侯攀,徐强,那剑,等. 血管紧张素转化酶 2 与冠状病毒的“不解之缘”:感染与致病机制进展 [J]. 中华心血管病杂志,2020.
- [7] 曹金龙,晋学庆. ACE2 在心血管疾病中的病理生理作用 [J]. 中国医学创新,2012,9(13):151-153.
- [8] 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.
- [9] Patel VB, Zhong JC, Grant MB, et al. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure [J]. Circ Res, 2016, 118(8): 1313-1326.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] 国家卫生健康委办公厅,国家中医药管理局办公室.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版). 2020. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.

(收稿日期:2020-04-29)

(修订日期:2020-05-06)