

应高度关注新型冠状病毒肺炎合并的心血管系统损伤

姜志胜

(南华大学心血管疾病研究所 动脉硬化化学湖南省重点实验室 湖南省动脉硬化性疾病
国际科技创新合作基地,湖南省衡阳市 421001)

[栏目主持人简介] 姜志胜,国家二级教授,医学博士,博士研究生导师,现任南华大学副校长、衡阳医学院院长。国务院政府特殊津贴获得者,国家卫生计生突出贡献中青年专家,湖南省医学学科领军人才,湖南省 121 人才工程第一层次人选,湖南省高校学科带头人;动脉硬化化学湖南省重点实验室主任,湖南省动脉硬化性疾病国际科技创新合作基地主任;教育部基础医学类专业教指委委员,中国病理生理学会动脉粥样硬化专业委员会主任委员,国际动脉粥样硬化学会中国分会副主席,湖南省病理生理学会副理事长及心血管专业委员会主任委员;《中国动脉硬化杂志》主编,《中南医学科学杂志》副主编;科技部和国家自然科学基金委员会项目评审专家。



长期从事动脉粥样硬化病因发病学以及心肌缺血损伤的细胞分子机制与防治的研究,先后主持国家及省部级科研项目 20 余项;曾获加拿大曼尼托巴省优秀青年科学家奖,湖南省自然科学一等奖,北京市、湖南省、海南省科学技术进步奖二等奖,中华医学科技奖三等奖,湖南省医学科技奖一等奖等多项科技成果奖;发表论文 230 余篇,其中 SCI 收录 80 余篇;先后 5 次担任全国动脉硬化性疾病学术会议及中国-加拿大动脉粥样硬化性疾病国际学术研讨会主席。

2020 年 2 月 15 日,率领湖南省第 11 批支援湖北医疗队(省级第 4 批)奔赴抗疫最前线,出任武汉市黄陂方舱医院院长。

[关键词] 新型冠状病毒感染; 心血管损伤; 机制与防治

[摘要] 新型冠状病毒感染引起的疫情已成为全球性重大突发公共卫生事件,其典型临床表现以呼吸系统症状为主,但对心血管系统造成的危害已有报道,不容忽视。该病毒感染可引起哪些心血管损伤? 机制是什么? 如何防治这种病毒感染所带来的心血管损伤? 如何对心血管疾病合并新型冠状病毒感染患者规范心血管药物的使用? 这些问题亟待深入研究。本刊从这一期开始连续两期开辟“新型冠状病毒感染及心血管损伤专栏”,特邀相关领域专家对这些问题进行阐述和临床观察报告,旨在加深对新型冠状病毒病及其心血管损伤的认识,提高防治水平。

[中图分类号] R54

[文献标识码] A

High attention should be paid to the cardiovascular system damage associated with coronavirus disease 2019

JIANG Zhisheng

(Institute of Cardiovascular Disease & Key Laboratory for Arteriosclerosis of Hunan Province & International Laboratory for Scientific Innovation and Co-operation of Hunan Province, University of South China, Hengyang, Hunan 421001, China)

[KEY WORDS] severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection; cardiovascular injury; mechanism, prevention and treatment

[ABSTRACT] The outbreak caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) infection has been pandemic and become a major global public health emergency. The typical clinical manifestations of coronavirus disease 2019 (COVID-19) are mainly respiratory symptoms, but the induced damage to cardiovascular system has been reported, which cannot be ignored. What cardiovascular damage can SARS-CoV-2 infection cause? What are the involved

[收稿日期] 2020-03-22

[修回日期] 2020-03-25

[基金项目] 国家自然科学基金项目(91839103,81670429);南华大学基础医学“双一流”建设项目资助

[作者简介] 姜志胜,医学博士,教授,博士研究生导师,从事动脉粥样硬化病因发病学以及心肌缺血损伤的细胞分子机制与防治研究,E-mail 为 zsjiang2005@163.com。

mechanisms? How to take measures for better prevention and treatment against cardiovascular damage caused by this novel virus infection? How to regulate the use of cardiovascular drugs in patients with cardiovascular disease combined with COVID-19? These unknowns need to be explored urgently. Starting from this issue, a column titled "SARS-CoV-2 infection and cardiovascular injury" is delivered for two consecutive issues. Experts in relevant fields are invited to expound on these questions and report their clinical investigations. The purpose of this column is to deepen the understanding of COVID-19 and its cardiovascular injury and improve the prevention and treatment.

2019年12月在我国华中地区拥有1 100万人口的大城市武汉发现了新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)感染肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)病例^[1-2]。该病毒之后被国际病毒分类学委员会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疫情发展迅速^[3-5],我国31个省(自治区、直辖市)以及港澳台地区均有病例报告。截止2020年3月23日,全国共累计报告确诊81 650例,死亡3 176例,病死率为3.89%;全球(除中国外)共有189个国家和地区发现COVID-19病例,共报告确诊病例254 886例,死亡11 306例,病死率为4.44%。COVID-19疫情是一场全球重大突发公共卫生事件,已被全世界高度关注。

1 COVID-19患者常合并心血管损伤

从目前的病例资料来看,COVID-19的典型临床表现以呼吸系统症状为主,但也有部分患者出现了心血管系统症状。Kui等^[6]发表的湖北省内COVID-19多中心回顾性研究结果显示,确诊为COVID-19的173例患者有7.3%表现为心悸首发症状。武汉金银潭医院报道的99例COVID-19患者有2%出现了胸痛症状^[7],既往无心血管基础病史的COVID-19患者也可发生心力衰竭,并最终死于心脏性猝死。武汉大学中南医院报道的138例COVID-19患者中有16.7%出现心律失常^[8]。COVID-19患者还出现了心肌损伤生物标志物的异常升高。至少已有6个回顾性的病例研究报告了COVID-19确诊患者中高敏心肌肌钙蛋白I(high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTnI)、肌酸激酶(creatine kinase, CK)、肌酸激酶同工酶(creatine kinase-MB, CK-MB)、乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)等血清水平出现了升高^[7-12]。其中,钟南山院士团队开展的一个多中心回顾性研究分析了全国31个省、市的552家医院共1 099例COVID-19确诊患者的临床数据^[9],结果显示有CK数据的657例患者中有

13.7%出现了CK水平升高,有LDH数据的675例患者中有41%出现了LDH水平升高,而且CK、LDH的异常升高与病情的严重程度和预后密切相关。在《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中新增的COVID-19病理改变中也提到“心肌细胞可见变性、坏死,间质内可见少数单核细胞、淋巴细胞和(或)中性粒细胞浸润。部分血管内皮脱落、内膜炎症及血栓形成”^[13]。这些都提示COVID-19患者出现了心血管系统损害。

此外,具有心血管基础疾病的COVID-19患者发生重症以及死亡的风险都高于其他人。1 099例COVID-19确诊患者回顾性研究数据显示^[9],14.9%的患者合并高血压,2.52%的患者合并冠心病,这些患者更容易进展为重症病例,ICU治疗、机械通气和死亡等主要复合终点事件发生率明显增高。陈晨等^[14]对150例COVID-19患者的回顾性分析表明,患有高血压、既往冠心病史是COVID-19危重症的相关因素,而且后者是COVID-19危重症的独立相关因素。彭昱东等^[15]对112例心血管病患者并COVID-19的临床特点及转归研究结果显示,COVID-19合并心血管疾病者病情重、病死率较高,恶性心血管事件可能是加剧患者死亡的原因之一。因此,了解COVID-19对心血管系统带来的不良影响与机制,对于降低COVID-19的危害具有重要意义。

2 高度关注COVID-19引起心血管损伤的五大问题

对于COVID-19引起的心血管系统损伤,以下问题应该高度关注。

一是COVID-19引起心血管系统损伤的机制需进一步阐明。炎症反应、低氧血症、休克、应激等在这一过程中各发挥何种作用?它们之间如何互相影响?此外,最近研究发现血管紧张素转换酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)是SARS-CoV-2的功能性受体,ACE2在心血管系统中发挥重要作用,参与多种心血管疾病的发生发展。ACE2

相关的信号通路是否可能就是导致 SARS-CoV-2 感染损害心血管系统的重要机制? 这些都还需要大量的实验研究和临床证据来予以确认。

二是细胞因子风暴在 COVID-19 发病机制中起怎样的作用? 针对细胞因子风暴药物治疗是否确切有效? 细胞因子风暴是指机体感染微生物后引起体液中多种细胞因子如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、白细胞介素 1 (interleukin-1, IL-1)、IL-6、IL-12、干扰素 α (interferon- α , IFN- α)、IFN- γ 、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 和 IL-8 等迅速大量产生的现象, 是引起急性呼吸窘迫综合征和多脏器衰竭的重要原因^[16]。细胞因子风暴在重症急性呼吸综合征 (severe acute respiratory syndrome, SARS)、中东呼吸综合征 (middle east respiratory syndrome, MERS) 和流感及 COVID-19 中都是导致患者死亡的重要原因。当细胞因子风暴发生时全身细胞组织炎性渗出导致组织肿胀、细胞缺氧损伤, 进而引起蛋白质结构中的氢键断裂, 再灌注的氧气作为氧自由基和断裂氢键的蛋白质结合, 导致缺血再灌注损伤。大量释放的炎症因子导致全身多器官的组织肿胀、血液灌注障碍, 全身组织渗出使血浆减少, 引起有效循环血流量锐减、循环衰竭, 最终多脏器低灌注性功能衰竭^[17]。因此, 早期对 2019-nCoV 感染患者细胞因子的动态观察及干预需进一步研究明确。细胞因子的浓度可以提示疾病的严重程度。细胞因子风暴触发免疫系统对身体的猛烈攻击, 可能是真正的夺命杀手。已有研究表明 IL-6 是诱发细胞因子风暴的重要通路^[18]。IL-6 和粒细胞巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF) 是引发 COVID-19 患者细胞因子风暴中的 2 个关键炎症因子。目前有一些针对细胞因子风暴的治疗方法。糖皮质激素可以抑制过激免疫反应, 但有明显的不良反应。托珠单抗是 IL-6 受体的抗体, 可以阻断 COVID-19 的炎症风暴^[19], 目前的临床观察表明有较好的疗效, 但是样本量较小, 有待扩大样本量进一步证实。另外其他的干预靶点也是关注的热点。

三是 COVID-19 合并心血管疾病患者是否需停用血管紧张素转换酶抑制剂 (angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂 (angiotensin receptor blockade, ARB) 类药物? 众所周知 ACEI/ARB 类药物在心血管疾病治疗中占有重要地位, 是临床上用于高血压治疗中公认的两大类降压药物, 是心力衰竭治疗的“金三角”药物之

一, 也是心肌梗死患者抑制心室重构、改善预后的重要药物。目前对 COVID-19 合并心血管疾病患者是否停用 ACEI/ARB 类药物存在诸多争议。研究发现 ACE2 是 2019-nCoV 的感染靶点, 2019-nCoV 通过其表面 S 蛋白直接与肺泡上皮细胞 ACE2 结合, 使得 ACE2 下调进而加重肺损伤, 而 ACEI/ARB 类药物反向上调 ACE2 表达有可能在一定程度减轻 SARS-CoV-2 导致的肺损伤^[20]。对此, 另一些专家认为 ACEI 或 ARB 类药物促进 ACE2 表达, 在 2019-nCoV 感染阶段容易引起病毒的入侵, 建议服用此类药物的 2019-nCoV 患者暂停 ACEI、ARB 治疗。但上述观点均建立在间接证据或推理的基础上, 因此, COVID-19 合并心血管疾病患者是否可以服用 ACEI 或 ARB 类药物有待进一步研究。

四是抗病毒药物是否可与心血管药物联合使用? 联合使用是否会增加药物不良反应的风险? 国家卫健委发布《新型冠状病毒肺炎诊疗方案 (试行第七版)》中, COVID-19 推荐的抗病毒药物包括利巴韦林、干扰素、洛匹那韦/利托那韦, 建议单用或两药联合应用。应用洛匹那韦和利托那韦要注意肝功能损伤等不良反应^[13]。由于利巴韦林很少或几乎不通过细胞色素 P450 代谢, 因而极少存在代谢酶相关的药物之间相互作用。而洛匹那韦和利托那韦, 两者都是细胞色素 P450 异构体 CYP3A 的抑制剂, 药物说明书特别提出了不能与主要依赖 CYP3A 进行清除的药物同时服用。目前常用的心血管药物辛伐他汀、阿托伐他汀钙、洛伐他汀、胺碘酮、富马酸比索洛尔及所有钙离子拮抗药 (二氢吡啶类及非二氢吡啶类的维拉帕米、地尔硫卓) 均经过肝脏 P450 CYP3A 代谢, 因而, 洛匹那韦和利托那韦应尽量避免与上述 3 个他汀类药物联用, 以免他汀类药物暴露增加肝损伤以及肌酶升高的风险。洛匹那韦和利托那韦与富马酸比索洛尔、钙离子拮抗药合用, 应密切观察血压、心率变化, 依病情个体化治疗。由于既往有心血管疾病患者合并用药多, 应注意药物相互作用, 还应遵循个体化原则, 避免不良事件发生。目前尚无上述药物联合应用导致药物之间相互作用致不良反应的研究报道, 以上仅限于药物代谢的机制考虑, 可供参考^[21]。COVID-19 治疗中抗病毒药物的使用对于心血管系统的影响及安全性及与其他心血管药物合用的安全性是又一个令人关注的问题。

五是 COVID-19 患者会出现心脏功能受损, 特别是在重症及危重症中尤为突出。其中为何以舒

张功能不全更为常见^[22]? 目前机制没有完全明确, 有待基础及临床试验进一步研究。

本刊第4、5期连续2期组织“新型冠状病毒感染及心血管损伤专栏”, 邀请国内相关领域的知名专家团队, 围绕新型冠状病毒肺炎的临床特征及引起心脏损伤的主要表现、可能机制、防治策略; 重症新型冠状病毒肺炎对冠心病患者药物治疗的影响; 新型冠状病毒肺炎与心血管疾病之间的关系及中医对其病机的认识; ACE/ACE2、肾素-血管紧张素系统 (renin-angiotensin system, RAS) 抑制剂与 COVID-19 的关系; ACE2 与新型冠状病毒肺炎所致急性呼吸窘迫综合征等热点问题深入探讨。既有综述、评论, 也有临床研究报告。我们希望通过此次专栏进一步深化对 2019-nCoV 损害人体的认识, 提高防治的水平。

[参考文献]

- [1] Tan WJ, Zhao X, Ma XJ, et al. A novel coronavirus genome identified in a cluster of pneumoniases--Wuhan, China 2019-2020[J]. China CDC Weekly, 2020, 2: 61-62.
- [2] Munster VJ, Koopmans M, vanDoremalen N, et al. A novel coronavirus emerging in China--key questions for impact assessment[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8): 692-694.
- [3] Li Q, Guan X, Wu P, et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia[J]. N Engl J Med, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2001316.
- [4] Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study[J]. Lancet, 2020, 395(10225): 689-697.
- [5] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 139-144.
- [6] 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, DOI: 10.1097/CM9.0000000000000744.
- [7] 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.
- [8] 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, DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [9] Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China[J]. N Engl J Med, 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
- [10] Xu XW, Wu XX, Jiang XG, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series [J]. BMJ, 2020, 368: m606.
- [11] 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, DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [12] 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): 497-450.
- [13] 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)[EB/OL]. 2020, <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [14] 陈晨, 陈琛, 严江涛, 等. 新型冠状病毒肺炎危重症患者心肌损伤及患有心血管基础疾病的情况分析[J]. 中华心血管病杂志, 2020, DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200225-00123.
- [15] 彭昱东, 孟凯, 官红权, 等. 心血管病患者感染新型冠状病毒肺炎 112 例临床特点及转归[J]. 中华心血管病杂志, 2020, DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
- [16] Guo XJ, Thomas PG. New fronts emerge in the influenza cytokine storm[J]. Semin Immunopathol, 2017, 39(5): 541-550.
- [17] 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]. J Pathol, 2006, 210(3): 288-297.
- [18] Fang YC, Zhang HG, Xu YY, et al. CT manifestation of two cases of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) pneumonia[J/OL]. Radiology, DOI: 10.1148/radiol.2020020280.
- [19] 国务院联防联控机制新闻发布会[R/OL]. 2020, <http://www.gov.cn/xinwen/gwylfkljz16/index.htm>.
- [20] XU X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [EB/OL]. Sci China Life Sci, 2020, DOI: 1007/s11427-020-1637-5.
- [21] 陈韵岱, 薛浩. 新型冠状病毒肺炎合并心血管疾病的临床问题探讨[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2020, 28(2): 107-109.
- [22] 中国医师协会心脏重症专业委员会. 新型冠状病毒肺炎合并心功能不全诊治专家建议[J]. 中华医学杂志, 2020, <http://rs.yiggle.com/yufabiao/1183295.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200229-00513.

(此文编辑 曾学清)