

关注重症病毒性肺炎患者的心脏损伤:唇亡齿寒

沈成兴¹, 葛均波²

(1. 上海交通大学附属第六人民医院心内科, 上海市 200233; 2. 复旦大学附属中山医院心内科, 上海市 200032)

[专家简介] 葛均波, 中国科学院院士、长江学者、教授、博士研究生导师。现任中国医师协会心血管分会会长, 中国心血管健康联盟主席, 复旦大学附属中山医院心内科主任, 上海市心血管临床医学中心主任, 上海市心血管病研究所所长, 安徽省立医院院长, 复旦大学生物医学研究院院长, 复旦大学泛血管医学研究院院长, 复旦大学泛血管基金理事长, 教育部“心血管介入治疗技术与器械”工程研究中心主任, 中国医学科学院学部委员, 美国心血管造影和介入学会理事会理事, 美国心脏病学会国际顾问, 世界心脏联盟常务理事, 世界华人心血管医师协会荣誉会长, 美国哥伦比亚大学客座教授。

1987 年起从事心血管疾病的临床和科研工作, 长期致力于冠状动脉疾病诊疗策略的优化与技术革新, 在血管内超声技术、新型冠状动脉支架研发、复杂疑难冠状动脉疾病介入策略、冠状动脉疾病细胞治疗等领域取得了一系列成果。作为项目负责人, 先后承担了 20 余项国家和省部级科研项目, 包括“十三五”国家重点研发计划项目、国家杰出青年基金项目、国家自然科学基金委“创新研究群体”科学基金项目、国家 863 计划(首席科学家)项目、国家“十一五”科技支撑计划项目、211 工程重点学科建设项目、985 工程重点学科建设项目、卫生部临床学科重点项目、上海市重中之重临床医学中心建设项目等。参与多项国际多中心临床研究项目: THEMIS 研究、COMPASS 研究、RELAX-AHF-2 研究、BEAUTIFUL 研究、PARAGON-HF 研究、DAPA-HF 研究等。作为通讯作者发表 SCI 或 SCI-E 收录论文 490 余篇, 主编英文专著 1 部、主译专著 1 部、中文专著 21 部。担任《内科学》(第 8 版、第 9 版)、《实用内科学》(第 15 版)教材的主编工作, 担任《Cardiology Plus》主编及《Herz》副主编、《European Heart Journal》编委。作为第一完成人获得国家科技进步二等奖、国家技术发明二等奖、教育部科技进步一等奖、中华医学科技二等奖、上海市科技进步一等奖等科技奖项 10 余项, 被授予“科技精英”、“全国五一劳动奖章”、“谈家桢生命科学奖”、“树兰医学奖”、“白求恩奖章”、“十大最美医生”、“ICI 心血管创新成就奖”等荣誉称号。

[关键词] 重症病毒性肺炎; 心脏损伤; 心血管疾病

[摘要] 重症病毒性肺炎常导致一系列的心脏损伤, 引发心律失常、心肌梗死及心力衰竭等心脏并发症, 使病情迅速恶化。目前, 涉及的相关机制尚不完全清楚。本文将对重症病毒性肺炎引起的心脏损伤的可能机制进行探讨, 为临床治疗提供思路。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A



Focus on cardiac injury following severe viral pneumonia: sharing a common destiny

SHEN Chengxing¹, GE Junbo²

(1. Department of Cardiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China; 2. Department of Cardiology, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai 200032, China)

[KEY WORDS] severe viral pneumonia; cardiac injury; cardiovascular disease

[ABSTRACT] Severe viral pneumonia often leads to a series of cardiac injury, leading to cardiac complications such as arrhythmia, myocardial infarction and heart failure, which makes the condition worsen rapidly. At present, the mechanism involved is not completely clear. In this paper, the possible mechanism of cardiac injury caused by severe vi-

[收稿日期] 2020-03-07

[修回日期] 2020-03-16

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81670321)

[作者简介] 沈成兴, 博士, 主任医师, 博士研究生导师, 研究方向为心肌梗死后心脏的修复机制, E-mail 为 shencx@sjtu.edu.cn. 通信作者葛均波, 博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 中国科学院院士, 研究方向为冠心病的基础及临床研究, E-mail 为 jbg@zshospital.sh.cn.

ral pneumonia will be discussed to provide ideas for clinical treatment.

心血管疾病和呼吸道感染是全球最主要的死亡原因,在重症肺炎患者中两者经常共存,导致高死亡率和严重的后遗症^[1]。目前,流感病毒、冠状病毒等病毒是导致区域爆发性重症肺炎的主要病原体,具有强传染性和高病死率^[2-3]。本文旨在探讨重症病毒性肺炎引起心脏损伤的可能机制,提供临床指导和策略,以改善疾病的预后。

1 肺部疾病、心脏损伤相互影响

心肺患难与共、相互依存,肺部疾患可殃及心脏,而心脏损伤又可加重肺部疾病,形成唇齿相依的命运共同体。重症病毒性肺炎可引起新的心力衰竭、心律失常、心肌梗死(myocardial infarction, MI)及心肌炎或导致原有的心血管疾病恶化,而心脏损伤又可加重肺部疾患,极易引发急性呼吸窘迫综合征、多器官衰竭甚至死亡^[4-5]。Kwong等^[6]发现在流感高发期,MI发病率大幅升高;此外,在新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)导致的重症肺炎患者中,有23%的患者出现心血管损伤,出现高敏肌钙蛋白I(high sensitivity troponin I, hs-cTnI)升高、心律失常、心肌炎等^[7-8]。然而重症病毒性肺炎造成心脏损伤的机制尚不清楚,可能与病毒导致细胞坏死、免疫反应、氧化应激及凝血功能障碍等相关^[2,9]。

2 重症病毒性肺炎引起心脏损伤的相关机制

2.1 细胞因子风暴

重症病毒性肺炎由于肺部组织严重损伤、细胞大量坏死以及免疫系统的激活等因素,打破体内抗炎与促炎系统的平衡,引起干扰素 γ (interferon- γ , INF- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor α , TNF- α)、趋化因子、白细胞介素1b(interleukin-1b, IL-1b)、IL-2、IL-7和IL-10等促炎因子大量释放,引发细胞因子风暴^[10-11]。这些细胞因子在使心肌损伤、肥大和凋亡的基础上引起纤维化和抑制心肌收缩,并进一步诱导炎症反应,最终导致心脏重塑、心功能受损^[10]。重症2019-nCoV感染患者血液中IL-2、IL-7、IL-10、TNF- α 等促炎因子均明显升高,预示这些重症患者发生了细胞因子风暴^[12]。IL-2可以激活免疫细胞,使其产生并释放更多的免疫因

子;TNF- α 可导致心肌细胞肥大、功能障碍及纤维化,具有负性肌力作用,引发心肌病^[10]。由于细胞因子之间及细胞因子与细胞损伤之间存在的正向反馈,往往导致持续且过度的组织损伤和功能失调^[11]。长期的随访研究表明,即便患者的临床症状已恢复,但仍存在持续的亚临床炎症,相关炎症因子如IL-6、IL-10仍维持较高水平,极大程度增加心血管并发症的风险^[13-14]。然而,目前尚不清楚这种炎症会持续多长时间。

2.2 低氧血症

重症病毒性肺炎患者呈现肺泡广泛破坏、透明膜形成和肺微栓塞等病变特点,换气功能严重受损,导致严重的低氧血症,引发机体代谢障碍及多器官损伤^[12,15]。重症2019-nCoV感染死亡患者尸检报告也证实患者肺组织存在大量黏液、肺泡破坏及心脏损伤等,且伴有严重的低氧血症^[16]。低氧血症可造成内皮细胞功能障碍,释放一氧化氮导致血管通透性增加,炎性细胞及组织液漏出,在合并动脉粥样硬化的患者中容易出现斑块炎症破裂,增加心血管事件风险^[9,17]。低氧可通过阻碍肌浆网中 Ca^{2+} 内流,影响兴奋-收缩偶联系统,心肌细胞活动受限,导致射血功能障碍、组织灌注不足,加剧组织缺氧。另外,低氧可以导致线粒体氧化应激,活性氧大量产生,破坏正常的细胞生命活动,使心肌细胞坏死^[18]。低氧状态可使心率代偿性增快,增加心脏负荷,心力衰竭的发病率大大增高^[19]。低氧血症对心脏的影响是多方面的,低氧还可以影响交感神经的兴奋性、免疫细胞的活性、激素水平造成心脏损伤^[17]。除此之外,低氧血症损害肾脏、肝脏等器官,并通过器官之间的相互影响,间接引起心脏损害^[17,20]。

2.3 免疫反应

免疫应答在重症病毒性肺炎导致的心脏损伤中发挥着重要的作用,免疫细胞既可以直接发挥对被病原体感染细胞的直接杀伤作用,又可以通过分泌细胞因子产生作用。2019冠状病毒病(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者外周血T细胞过度激活,导致被病毒感染细胞的大量破坏^[21]。重症病毒性肺炎患者的心脏组织中可见到炎性细胞在间质广泛浸润,且炎症细胞的类型以及数目与疾病的预后密切相关,其中巨细胞浸润的预后最差^[22-24]。在重症急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)患者的心肌组织中可见

病毒包涵体并累及传导系统,同样的,在中东呼吸综合征患者的心肌组织中也可见到病毒颗粒及免疫细胞浸润^[23,25]。浸润心脏的炎症细胞可以分泌大量细胞因子,介导炎症反应、成纤维细胞活化、心脏重塑等。由此可见,免疫细胞参与重症病毒性肺炎的心脏损伤过程,并在其中发挥了重要的作用。

2.4 凝血功能障碍

重症病毒性肺炎患者常有一定程度的凝血功能障碍,主要表现为血小板及活化血小板数目增加、凝血酶异常、D-二聚体及血浆血栓烷 B₂ (thromboxane B₂,TxB₂)增高等,是导致急性心血管事件的重要危险因素^[19-20,26]。目前研究表明高达 20% 的 COVID-19 患者有凝血功能异常^[12,27]。此外 Kreutz 等^[28]也证实血小板反应性和活化增加是病毒感染期间心肌梗死和中风发生率增高的原因。目前,关于病毒性肺炎导致凝血功能障碍的机制尚不清楚,可能与病毒入侵和免疫介导的组织损伤、血小板 P-选择素表达异常、血管内皮功能障碍等相关^[26,28]。因此,对于重症病毒性肺炎患者应加强抗凝及抗血小板治疗,减少心血管事件的发生,改善预后。另外,糖皮质激素的使用可减少血小板血栓素生物合成,抑制血小板活化,在一定程度降低 MI 的发生率^[29]。

2.5 其他相关机制

除了上述主要机制外,病毒也可以直接入侵心肌细胞,并在心肌细胞中繁殖,导致心肌细胞变性坏死^[24]。如 2019-nCoV 通过在肺、心脏、肾脏中高度表达的血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2,ACE2)受体进入细胞,并具有高度的亲和性^[27]。此外,重症病毒性肺炎患者体内儿茶酚胺类、血管紧张素等血管活性物质水平升高,导致血管收缩、内皮功能受损及心肌耗氧增加,加重心脏损伤^[9,30];合并细菌感染的患者,相关细菌毒素也可介导心脏损害及凝血功能障碍^[31];交感神经的过度激活及药物治疗导致的心脏损害等等也是其重要机制^[17]。

3 总结

心肺辅车相依,唇亡齿寒。重症病毒性肺炎可通过多种因素诱发心脏损伤,且各因素之间又关系密切相互影响,不可分割。病毒直接损伤组织并激发免疫反应,既促使炎症介质及细胞因子大量释放,又可导致低氧血症发生,诱发血管内皮功能、凝血功能及心肌功能障碍,进而又加剧组织的损伤,

形成紧密的关系网。对于 2019-nCoV 引起的重症病毒性肺炎患者,应在抗感染、抗炎的基础上加强抗凝、心血管保护、纠正低氧血症等综合治疗,以缓解病情,改善预后。

[参考文献]

- [1] Rae N, Finch S, Chalmers JD. Cardiovascular disease as a complication of community-acquired pneumonia [J]. *Curr Opin Pulm Med*, 2016, 22(3): 212-218.
- [2] Wunderink RG, Waterer G. Advances in the causes and management of community acquired pneumonia in adults [J]. *BMJ*, 2017, 358: j2471. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.j2471>.
- [3] Park M, Thwaites RS, Openshaw PJM. COVID-19: Lessons from SARS and MERS [J]. *Eur J Immunol*, 2020, DOI: 10.1002/eji.202070035.
- [4] Lee YJ, Lee H, Park JS, et al. Cardiac troponin I as a prognostic factor in critically ill pneumonia patients in the absence of acute coronary syndrome [J]. *J Crit Care*, 2015, 30(2): 390-394.
- [5] Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, et al. Acute pneumonia and the cardiovascular system [J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 496-505.
- [6] Kwong JC, Schwartz KL, Campitelli MA, et al. Acute myocardial infarction after laboratory-confirmed influenza infection [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4): 345-353.
- [7] 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.
- [8] Hui H, Zhang Y, Yang X, et al. Clinical and radiographic features of cardiac injury in patients with 2019 novel coronavirus pneumonia [J]. *Med Rxiv*, 2020, DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.02.24.20027052>.
- [9] Singanayagam A, Chalmers JD, Elder DH. Is community-acquired pneumonia an independent risk factor for cardiovascular disease? [J]. *Eur Respir J*, 2012, 39(1): 187-196.
- [10] Shirazi LF, Bissett J, Romeo F, et al. Role of inflammation in heart failure [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2017, 19(6): 27.
- [11] Bartlett B, Ludewick HP, Lee S, et al. Cardiovascular complications following pneumonia: focus on pneumococcus and heart failure [J]. *Curr Opin Cardiol*, 2019, 34(2): 233-239.
- [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): 497-506.
- [13] Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular

- disease[J]. *Respirology*, 2018, 23(3): 250-259.
- [14] Corrales-Medina VF, Alvarez KN, Weissfeld LA, et al. Association between hospitalization for pneumonia and subsequent risk of cardiovascular disease [J]. *JAMA*, 2015, 313(3): 264-274.
- [15] Yang Y, Tang H. Aberrant coagulation causes a hyper-inflammatory response in severe influenza pneumonia[J]. *Cell Mol Immunol*, 2016, 13(4): 432-442.
- [16] 刘茜, 任亮, 王荣帅. 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): 19-21.
- [17] Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, et al. Acute pneumonia and the cardiovascular system[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 496-505.
- [18] Jeong EM, Dudley SC Jr. Diastolic dysfunction[J]. *Circ J*, 2015, 79(3): 470-477.
- [19] 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.
- [20] Cilli A, Cakin O, Aksoy E, et al. Acute cardiac events in severe community-acquired pneumonia: a multicenter study[J]. *Clin Respir J*, 2018, 12(7): 2212-2219.
- [21] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. *Lancet Respir Med*, 2020, DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [22] Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV[J]. *J Med Virol*, 2020, DOI: 10.1002/jmv.25709.
- [23] Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, et al. SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(7): 618-625.
- [24] Razzano D, Fallon JT. Myocarditis: somethings old and something new[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2020, 44: 107155.
- [25] Alsaad KO, Hajeer AH, Al Balwi M, et al. Histopathology of middle east respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) infection--clinicopathological and ultrastructural study[J]. *Histopathology*, 2018, 72(3): 516-524.
- [26] Cangemi R, Casciaro M, Rossi E, et al. Platelet activation is associated with myocardial infarction in patients with pneumonia [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(18): 1917-1925.
- [27] 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.
- [28] Kreutz RP, Bliden KP, Tantry US, et al. Viral respiratory tract infections increase platelet reactivity and activation: an explanation for the higher rates of myocardial infarction and stroke during viral illness [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(9): 2108-2109.
- [29] Cangemi R, Carnevale R, Nocella C, et al. Glucocorticoids impair platelet thromboxane biosynthesis in community-acquired pneumonia [J]. *Pharmacol Res*, 2018, 131: 66-74.
- [30] Vita JA, Treasure CB, Yeung AC, et al. Patients with evidence of coronary endothelial dysfunction as assessed by acetylcholine infusion demonstrate marked increase in sensitivity to constrictor effects of catecholamines [J]. *Circulation*, 1992, 85(4): 1390-1397.
- [31] Alhamdi Y, Neill DR, Abrams ST, et al. Circulating pneumolysin is a potent inducer of cardiac injury during pneumococcal infection [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(5): e1004836.
- (此文编辑 曾学清)