

[文章编号] 1007-3949(2020)28-05-0369-04

· 新型冠状病毒感染及心血管损伤专栏 ·

新型冠状病毒病与心肌损伤

姜志胜

(南华大学心血管疾病研究所 动脉硬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,湖南省自然科学奖一等奖,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] 严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2; 新型冠状病毒病; 心肌损伤

[摘要] 严重急性呼吸系统综合征冠状病毒2(SARS-CoV-2)可通过血管紧张素转换酶2(ACE2)、细胞外基质金属蛋白酶诱导子(EMMPRIN/CD147)、葡萄糖调节蛋白78(GRP78)途径感染宿主细胞,导致新型冠状病毒病(COVID-19),同时引起急性心肌损伤和心血管系统的慢性损伤。因此,在治疗新型冠状病毒病过程中应特别注意心脏的保护。本期继续特邀相关领域专家对新型冠状病毒感染及心肌损伤进行介绍,旨在加深对这方面的认识,提高防治水平。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

SARS- CoV-2 and myocardial injury

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] SARS- CoV-2; COVID-19; myocardial injury

[ABSTRACT] Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS- CoV-2) infects host cells through ACE2, CD147 and GRP78 receptors, causing 2019 coronavirus disease (COVID-19), and partially inducing acute myocardial injury and chronic damage to the cardiovascular system. Therefore, special attention should be paid to the protection of the heart during treatment for COVID-19. This issue continues with an expert presentation on SARS- CoV-2 infection and myocardial injury to deepen the understanding of COVID-19 and its cardiovascular injury and improve the prevention and treatment.

[收稿日期] 2020-04-20

[修回日期] 2020-04-25

[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。

严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 因具有强大的人际传播能力、较长的潜伏期和无症状感染等特征而传播迅速, 致使 2019 冠状病毒病 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 已在全球六大洲蔓延^[1-2]。湖北武汉最早报告疫情并经历了暴发, 全国各省市区都受到不同程度影响, 在政府和社会各界的共同努力下, 国内的疫情已得到有效控制, 但目前海外的确诊病例数量已经远远超过中国, 并持续在增加。截至 2020 年 4 月 14 日 6 时, 全球共有 211 个国家和地区报告确诊感染者 1 912 923 例, 累计死亡 118 966 例。在 COVID-19 患者中, 心血管疾病的患病率增加^[3-5], 超过 7% 患者 (22% 危重症患者) 遭受心肌损伤^[6]。因此, 了解 COVID-19 对心血管系统的影响对于为这类患者提供更有效的医疗护理至关重要。本期继续开辟“新型冠状病毒感染及心血管损伤”专栏, 邀请了国内相关领域的专家就此主题进行阐述, 有述评、综述, 也有临床研究报告, 希望借此进一步深化对这种新型传染病及其带来的心血管损害的认识, 以提高对新型冠状病毒感染及心血管损伤的防治能力。以下就 SARS-CoV-2 引起的心血管损伤应注意的几个方面作一阐述。

1 COVID-19 心肌损伤的类型

COVID-19 心血管损害多种多样, 临床表现差异很大^[7]。早期病例报道表明 COVID-19 心肌损伤主要有两种类型。在部分 COVID-19 并发心肌损伤的患者中高敏肌钙蛋白 I (high sensitivity Troponin I, hs-cTn I) 水平上升 (>28 pg/mL)^[6], 特别在武汉 191 例 COVID-19 患者中有 46% 的非幸存者 hs-cTn I 高于第 99 百分位值, 并同时伴随着 D-二聚体、铁蛋白、白细胞介素 6 (interleukin-1, IL-6)、乳酸脱氢酶等炎症生物标志物一起升高^[8], 在有些 ICU COVID-19 患者中多种促炎因子如 IL-6、IL-2、IL-7、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (granulocyte macrophage colony-stimulating factor, GM-CSF)、IFN- γ 诱导蛋白 10 (IFN- γ inducible protein-10, IP-10)、单核细胞趋化蛋白 1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、巨噬细胞炎性蛋白 1 α (macrophage inflammatory protein-1 α , MIP-1 α) 和肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的表达水平比非 ICU 患者更高^[9]。这种由细胞因子风暴 (cytokine storm, CS) 诱导的心肌损害并非单纯性的, 不但可增加潜在心血管事件的风险, 也是 COVID-19 感染者轻症向重

症和危重症转换的重要节点。表现以低血压和血流动力学损害为主, 心肌细胞受损后, 心脏收缩功能下降, 可出现心律失常、心力衰竭, 引发心源性猝死。

与此相反, 少数 COVID-19 心肌损伤患者不具有炎症风暴的特点, 可表现为心电图 ST 段抬高却无冠状动脉阻塞, 超声心动图显示左心室或右心室功能障碍, 以及心脏生物标志物如肌钙蛋白 T 和 NT-proBNP 升高^[10-12], 这种以心脏症状为主要表现的心肌损伤可能是 COVID-19 病毒直接影响心脏而引发的病毒性心肌炎或应激性心肌病。心脏的损伤可导致心力衰竭甚至死亡。

2 COVID-19 心肌损伤的可能机制

COVID-19 心肌损伤的确切机制尚不明确, 但结合 SARS-CoV-2 感染患者尤其是重症患者的临床表现和实验室检查指标, 推测 COVID-19 与心血管系统在多个层面相互作用, 增加潜在心血管疾病患者的发病率, 引发心肌损伤和功能障碍。

2.1 免疫反应失调引发细胞因子风暴

SARS-CoV-2 感染后, 辅助型 T 细胞 CD4 $^{+}$ T 细胞被激活, 产生 GM-CSF 和 IL-6 等因子, GM-CSF 继续激活 CD14 $^{+}$ CD16 $^{+}$ 炎症性单核细胞, 促使 IL-6 和其他炎症因子释放, 最终形成细胞因子风暴^[6]。释放的细胞因子和炎症细胞浸润不仅可以直接导致心肌细胞的损伤和凋亡, 同样也会影响合并有动脉粥样硬化性心血管疾病的斑块稳定性。

2.2 受体介导病毒入侵心血管系统

SARS-CoV-2 通过刺突蛋白 (spike, S) 入侵宿主细胞, S 蛋白结构中的 Furin 蛋白酶切割位点增强了其结合受体和入侵细胞的能力^[13]。细胞膜上的血管紧张素转换酶 2 (angiotensin I converting enzyme 2, ACE2) 是 SARS-CoV-2 的受体^[14-15], 也是目前公认度最高的病毒入侵心血管系统的靶点。当 S 蛋白与 ACE2 结合后, 引起 ACE2 表达下调^[16], 造成 ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴与 ACE-Ang II -AT1R/AT2R 轴失衡, 导致靶器官损伤。近期研究发现 SARS-CoV-2 的 S 蛋白还可与细胞外基质金属蛋白酶诱导子 (extracellular matrix metalloproteinase inducer, EMMPRIN/CD147)^[17]、葡萄糖调节蛋白 78 (glucose regulated protein78, GRP78)^[18] 相互作用, 增强病毒对宿主细胞的侵袭, 成为病毒入侵的新靶点。CD147 和 GRP78 参与机体众多生理和病理过程, 在心血管疾病中发挥着一定的作用, 但 SARS-CoV-2

是否通过 CD147 和 GRP78 途径损伤心血管系统仍待深入研究。

2.3 病毒和炎症因子诱导凝血功能障碍

凝血系统和纤溶系统之间不协调反应引发的循环系统血栓是导致心血管事件的重要危险因素。SARS-CoV-2 感染引起的细胞因子风暴可损伤微血管体系,异常激活凝血系统,抑制纤溶及抗凝系统,形成多发性栓塞^[19],凝血途径激活后产生的凝血酶又可以诱导炎症因子的产生,致使细胞因子风暴与凝血功能障碍形成恶性循环^[20],加速了微血管内血栓的形成。同时,一些非炎症因素如发热、呕吐、腹泻造成的血液浓缩,治疗中激素和免疫球蛋白引起的血液高凝,以及长时间卧床导致的血流缓慢均易诱发血栓形成^[21],最终引起器官动脉阻塞而导致梗死。

2.4 低氧血症致心肌供氧不足

因 SARS-CoV-2 感染肺部而诱发的低氧血症、呼吸衰竭或低血压、休克等均可导致心肌供氧不足,减少细胞代谢所需的能量,氧供需失衡使细胞产生酸中毒和氧自由基,破坏细胞膜的磷脂层,细胞内的钙离子浓度明显升高,导致心肌细胞凋亡。同时,低氧可诱导炎症细胞浸润和细胞因子的释放,导致组织进一步缺血、损伤。

2.5 应激/焦虑导致心肌毒性

SARS-CoV-2 感染者、尤其是重症感染者的躯体和心理遭受明显的应激,可导致儿茶酚胺的大量释放,对心肌有直接的毒性作用,诱发血管痉挛和微循环障碍,最终可引起心肌的抑制^[22]。

3 COVID-19 心肌损伤的治疗要点

目前,COVID-19 治疗尚无特效抗病毒药物,积极的预防仍是最佳策略。COVID-19 心肌损伤患者临床表现差异很大,需按照《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[23]和《新型冠状病毒肺炎疫情防控期间心血管急危重症患者临床处理原则的专家共识》^[24],根据病情严重程度进行个体化治疗,治疗中需注意以下要点。

3.1 重视基础疾病的治疗

合并基础病如冠心病、高血压和糖尿病 COVID-19 患者的病死率远高于无合并症患者^[8],并且 COVID-19 死者的急性心脏损伤率远高于幸存者^[8],因此在控制 COVID-19 发展的同时应积极治疗基础疾病。对于冠心病患者应量身定制地给与斑块稳定药物^[23]如他汀类药物、β 受体阻滞剂、ACEI、阿司匹林等,以防止炎症和应激破坏斑块的稳定性。

COVID-19 患者早期的焦虑和紧张可导致血压升高,后期因摄入不足、发热等导致血压下降,因此必须视具体情况调整降压药物的用量。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) 是否会影响个体对 SARS-CoV-2 的易感性或 COVID-19 感染者的预后存在争议^[25-26]。目前,在没有确切治疗指导方案的前提下,已长期使用 ACEI/ARB 的 COVID-19 患者不应随意改变或停止使用,但必须严密监测治疗者的血压。针对合并糖尿病患者应密切监测血糖和尿酮的变化,避免使用可能导致低血糖的降血糖药,减少口服降血糖药并动态观察肝功能变化,重症患者需停止口服二甲双胍和钠葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂,换用胰岛素治疗^[27]。

3.2 加强心肌损伤诊断指标监测

COVID-19 心肌损伤患者常以呼吸困难并胸闷或胸痛为首发症状,肺部感染常掩盖心肌损伤的症状,导致漏诊。因此要强化对 SARS-CoV-2 感染引起心肌损伤的认识与警惕,可通过增加常规心电图检查次数或动态心电图及心肌酶学、炎症因子检测和超声心动图检查等,加强对心功能和心肌损伤方面的监测。

3.3 警惕药物相关的心脏毒性

在临床应用中要密切关注抗病毒治疗药物的疗效,警惕药物相关的心脏毒性,一旦出现不可耐受的毒副作用时应停止使用相关药物。如大剂量利巴韦林可致心肌损害,对有显著或不稳定型心脏病症状者要禁用^[28]。

3.4 注意药物间的相互作用

联合使用抗 COVID 药物时,要注意药物间的相互作用,避免出现药物不需要的增效反应,加重药物的不良反应。例如利托那韦/洛匹那韦可显著增加阿托伐他汀及瑞舒伐他汀的生物利用度,如要联合使用可将这两种他汀调整至最低剂量^[29]。

目前对于 SARS-CoV-2 感染引起心肌损伤的确切机制尚不完全清楚,但可以明确的是该病毒感染导致的心肌损伤与病情进展和预后密切相关。因此,在 COVID-19 救治过程中应积极评估心脏的功能状态,密切关注心肌损伤患者,对合并症的出现采取早期、有效的干预措施。

[参考文献]

- [1] Khachfe HH, Chahrour M, Sammouri J, et al. An epidemiological study on COVID-19: a rapidly spreading disease

- [J]. *Cureus*, 2020, 12(3): e7313.
- [2] Stillman MD, Capron M, Alexander M, et al. COVID-19 and spinal cord injury and disease: results of an international survey[J]. *Spinal Cord Ser Cases*, 2020, 6(1): 21.
- [3] Fauci AS, Lane HC, Redfield RR. Covid-19: navigating the uncharted[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(13): 1268-1269.
- [4] 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.
- [5] 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. DOI: 10.1001/jama.2020.2648.
- [6] 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.
- [7] Fried JA, Ramasubbu K, Bhatt R, et al. The variety of cardiovascular presentations of COVID-19 [J]. *Circulation*, 2020. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047164.
- [8] Zhou F, Yu T, Du R, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. *Lancet*, 2020, 395 (10229): 1054-1062.
- [9] 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.
- [10] Hu H, Ma F, Wei X, et al. Coronavirus fulminant myocarditis saved with glucocorticoid and human immunoglobulin[J]. *Eur Heart J*, 2020. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa190.
- [11] Zeng JH, Liu YX, Yuan J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis a case report and insights[J]. *Infection*, 2020. DOI: 10.20944/preprints202003.0180.v1.
- [12] 刘欢, 马小峰, 谭剑凯, 等. COVID-19 重型患者心肌损伤及心脏功能变化的初步观察[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2020, 28(4): 285-289.
- [13] Coutard B, Valle C, DeLamballerie X, et al. The spike glycoprotein of the new coronavirus 2019-nCoV contains a furin-like cleavage site absent in CoV of the same clade [J]. *Antiviral Res*, 2020, 176: 104742.
- [14] Lan J, Ge J, Yu J, et al. Structure of the SARS-CoV-2 spike receptor-binding domain bound to the ACE2 receptor [J]. *Nature*, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2180-5.
- [15] Yan R, Zhang Y, Li Y, et al. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2 [J]. *Science*, 2020, 367(6485): 1444-1448.
- [16] South AM, Diz D, Chappell MC. COVID-19, ACE2 and the cardiovascular consequences[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2020. DOI: 10.1152/ajpheart.00217.2020.
- [17] Wang K, Chen W, Zhou Y-S, et al. SARS-584 CoV-2 invades host cells via a novel route: CD147-spike protein [J]. *bioRxiv*, 2020. DOI: 585 2020.2003.2014.988345.
- [18] Ibrahim M, Ibrahim, Doaa H, et al. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction [J]. *J Infect*, 2020. DOI: 10.1016/j.jinf.2020.02.026.
- [19] Zhang Y, Xiao M, Zhang S. Coagulopathy and antiphospholipid antibodies in patients with Covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2007575.
- [20] Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Immunotherapeutic implications of IL-6 blockade for cytokine storm[J]. *Immunotherapy*, 2016, 8(8): 959-970.
- [21] 史振宇, 符伟国. 新型冠状病毒肺炎相关孤立性远端深静脉血栓的诊疗方案[J/OL]. 上海医学, 2020. (2020-02-25) [2020-04-15]. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/31.1366.R.20200225.1444.004.html>.
- [22] 刘梦露, 刘华龙, 洪葵. 儿茶酚胺与应激性心肌病发病机制的研究进展[J]. *中国心脏起搏与心电生理杂志*, 2019, 33(2): 160-162.
- [23] 国家卫生健康委员会, 国家卫生健康委办公厅. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[J]. *心肺血管病杂志*, 2020, 39(2): 103-107.
- [24] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 新型冠状病毒肺炎疫情防控期间心血管急危重症患者临床处理原则的专家共识[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(3): 189-194.
- [25] Newman CB, Preiss D, Tobert JA, et al. Statin safety and associated adverse events: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2019, 39(2): e38-e81.
- [26] 钟久昌. 血管紧张素转换酶2:新型冠状病毒肺炎炎症风暴的“导火索”和“灭火器”[J/OL]. 中华高血压杂志, 2020. (2020-02-24) [2020-04-15]. <http://www.zgyzz.cn/Files/hjcsgh/MagazinePDF/20200224001.pdf>.
- [27] Gupta R, Ghosh A, Singh AK, et al. Clinical considerations for patients with diabetes in times of COVID-19 epidemic [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2020, 14(3): 211-212.
- [28] 徐晓涵, 翟所迪, 杨丽. 新型冠状病毒肺炎治疗中抗病毒药物的合理使用[J]. *中国医院用药评价与分析*, 2020, 20(2): 129-133,139.
- [29] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by the novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS coronavirus [J]. *J Virol*, 2020. DOI: 10.1128/JVI.00127-20.

(此文编辑 朱雯霞)