

重症新型冠状病毒肺炎对冠心病药物治疗的影响及策略

叶添宝, 沈成兴

(上海交通大学附属第六人民医院心内科, 上海市 200233)

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 冠心病; 药物治疗

[摘要] 新型冠状病毒肺炎患者不仅具有典型的呼吸道症状, 同时也表现出一定程度的心脏损伤。合并心血管疾病的新型冠状病毒肺炎患者病情容易恶化, 病死率高。冠心病作为中老年人最常见的心血管疾病广泛存在于重症新型冠状病毒肺炎患者中, 对病程转归造成严重的影响。本文将探讨重症新型冠状病毒肺炎对冠心病患者药物治疗的影响, 以优化治疗策略, 改善患者的预后。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Pharmacotherapeutic effects and strategies of coronary heart disease in patients with severe novel coronavirus pneumonia

YE Tianbao, SHEN Chengxing

(Department of Cardiology, Shanghai Sixth People's Hospital, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China)

[KEY WORDS] corona virus disease 2019; coronary heart disease; drug therapy

[ABSTRACT] Patients with corona virus disease 2019 (COVID-19) presented typical respiratory symptoms, as well as a certain degree of cardiac injury. COVID-19 patients with cardiovascular diseases are prone to deterioration and high mortality. Coronary heart disease, as the most common cardiovascular disease in the middle-aged and the elderly, widely exists in severe COVID-19 patients, which has a serious impact on the course of disease. This article will discuss the influence of severe COVID-19 on the drug treatment of coronary heart disease, to optimize the treatment strategy and improve the prognosis of patients.

新型冠状病毒肺炎(corona virus disease 2019, COVID-19)是由2019新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)引起的急性传染病, 疫情发生后迅速扩散至众多国家, 形成全球大流行^[1-2]。由重型及危重型构成的重症COVID-19患者以老年人居多, 多数合并有高血压、心血管疾病、糖尿病等慢性基础疾病, 呈现出病情重、预后差、病死率高的特点^[1,3-5]。

1 重症新型冠状病毒肺炎、冠心病及重症急性呼吸综合征

重症COVID-19患者多数出现心脏损伤, 主要表现为高敏肌钙蛋白I(high sensitivity troponin I, hs-cTnI)升高、心律失常及心力衰竭等, 在原发心脏疾

病的基础上, 容易导致心脏骤停、猝死等事件^[1,3,6]。冠心病(coronary heart disease, CHD)具有较高的发病率和死亡率, 是心血管死亡事件的主要原因^[7]。由于心肺是交互影响的命运共同体, 目前临床上对合并有CHD的重症COVID-19患者治疗尚存在诸多争议。

由于2019-nCoV与重症急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)在基因组及发病特点上具有较高度度的相似性^[8]。本文将把COVID-19最新的研究和治疗经验和以往重症急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)的研究成果相结合, 探讨重症COVID-19对CHD患者药物治疗的影响, 并提出相关的治疗意见。

[收稿日期] 2020-03-07

[修回日期] 2020-03-17

[基金项目] 国家自然科学基金项目(81871105)

[作者简介] 叶添宝, 博士研究生, 研究方向为炎症在心肌梗死中的作用, E-mail 为 yetb0220@163.com。通信作者沈成兴, 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。

2 新型冠状病毒肺炎对心脏的影响

重症病毒性肺炎患者除了有明显的呼吸系统症状外,还呈现出细胞免疫缺陷、心脏损伤、凝血激活、肝肾功能损伤等多器官系统功能障碍^[1,3,6,9-10],这可能与免疫反应、细胞因子风暴、病毒直接损伤等因素相关^[1,11]。研究表明,COVID-19 患者普遍存在心脏损伤,表现为 hs-cTnI 升高、心律失常及心功能不全等,且重症 COVID-19 患者心脏损伤更加明显^[1,12];部分重症患者还呈现出明显的心动过速及心肌炎的影像学表现^[6]。同样的,SARS-CoV 引起的重症肺炎,也出现心脏传导系统、心内膜、心肌等损伤及微血栓形成,导致心室运动障碍、左心室射血分数下降、心功能不全等^[13-14]。此外,对 COVID-19 患者的尸检报告也证实存在心脏损伤,包括心外膜水肿、心肌细胞部分变性坏死及炎细胞浸润等^[5,15]。心血管疾病可加重 COVID-19 病情,而 COVID-19 又可导致心脏损伤。因此,对于伴有 CHD 的重症 COVID-19 患者而言,合理用药,加强心脏保护,是改善预后的关键。

3 重症新型冠状病毒肺炎患者冠心病药物治疗

3.1 抗栓治疗

冠心病患者存在血管内皮功能障碍和冠状动脉粥样斑块形成,导致血管狭窄及血流动力学改变,增加血栓风险。一旦斑块破裂,血小板活化、凝血系统的激活进而引发急性心肌梗死。因此抗栓治疗对预防和治疗动脉粥样硬化血栓性疾病至关重要^[16]。在 COVID-19 患者中,常有不同程度的血小板数目、凝血酶原时间异常,D-二聚体升高等,重症患者尤甚^[1,17]。在重症 SARS 患者中也有 60% 的患者有凝血功能障碍^[14]。此外,尸检结果也证实 COVID-19 患者存在血管内皮障碍伴内膜炎及血栓形成现象^[5]。这可能与病毒导致细胞破坏并介导免疫反应,使得内皮功能受损及细胞因子大量生成,进而导致血小板及凝血系统过度激活相关^[18]。因此,对于合并有 CHD 的重症 COVID-19 患者,应注意其外周血小板计数、凝血功能,除了常规使用抗血小板药物外,在抗感染治疗过程中有抗凝指征的应进行抗凝治疗,有利于防止微血栓的形成,降低心血管事件的发生,改善重症 COVID-19 患者的预后^[19]。

3.2 β 受体阻滞剂

β 受体阻滞剂通过降低交感神经兴奋性,具有减慢心率、减少心肌耗氧、抗心律失常等改善心功能的作用,因此在无禁忌症的 CHD 患者的治疗中被广泛的应用^[16,20]。重症病毒性肺炎可影响心脏传导系统,导致窦性心动过速、心房颤动等心律失常,增加心脏负荷,使心功能恶化^[17,21]。研究发现,SARS 患者中有 50% 以上的患者出现心动过速,部分可出现心房颤动;同样的,在重症 COVID-19 患者中也普遍存在心动过速等心律失常,这可能与重症肺炎导致的低氧血症继发代偿性心动过速相关^[6,22]。使用 β 受体阻滞剂可加剧重症 COVID-19 患者血流动力学的不稳定性,容易导致心脏骤停、猝死等事件发生^[23]。此外 β 受体阻滞剂可能引起支气管痉挛,使得患者症状加重。因此,合并有 CHD 的重症 COVID-19 患者应慎用 β 受体阻滞剂^[23]。对于正在使用 β 受体阻滞剂的快速性心律失常的患者,可选用洋地黄,这样既有强心作用又在一定程度上减慢心率^[14,23]。

3.3 肾素-血管紧张素-醛固酮系统拮抗剂

冠心病患者存在肾素-血管紧张素-醛固酮(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)系统的慢性激活,使得血管收缩、血压升高以及促进心、肺等脏器损伤纤维化,因此 RAAS 拮抗剂(renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor, RAASI)可以减缓心肺损伤,减轻心脏重塑^[16,24]。RAASI 通过上调血管紧张素转换酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)的表达,发挥心肺保护作用。然而研究发现,2019-nCoV 感染细胞的方式同 SARS-CoV 一致,均通过 ACE2 受体侵染细胞,且该受体在肺、心脏中高度表达^[12,25]。2019-nCoV 与 ACE2 受体具有更高的亲和性,并下调 ACE2 受体表达^[25-26]。目前在 COVID-19 合并 CHD 患者是否可以使用 RAASI 以及对心、肺是否具有保护作用出现严重分歧。有学者认为 RAASI 类药物可反馈引起 ACE2 表达增高,导致更多的病毒进入细胞,加剧疾病的进程。虽然黄凯等^[21]发现 RAASI 的使用并没有增加心血管病患者的 2019-nCoV 感染率和病死率,但仍需进一步的临床研究加以证实。建议对于一直使用的患者不需停药,重症 COVID-19 患者可根据肝肾功能作剂量调整,对未接受此类药物治疗的患者则应谨慎使用^[23]。

3.4 钙离子通道阻滞剂

钙离子通道阻滞剂(calcium channel blocker, CCB)可以抑制心肌收缩并扩张血管,减轻心脏负

荷,还可以解除冠状动脉痉挛,改善心肌供血,是有胸痛的 CHD 患者常用药物^[16]。研究表明,在全身炎症反应综合征的患者中,CCB 可通过抑制钙离子内流减少肺部的损伤^[27],且提前使用 CCB 可以减少肺炎患者出现呼吸功能不全、菌血症和严重脓毒症的风险^[28]。重症病毒性肺炎常伴有细菌感染,而 CCB 在一定程度上能与抗生素发挥协同作用^[29]。因此,COVID-19 合并 CHD 患者使用 CCB 不仅能改善心功能,还能发挥一定的肺部保护作用。

3.5 调脂治疗

调脂治疗是 CHD 患者的一线治疗,具有稳定粥样斑块,减少斑块形成,并防止斑块破裂引发心血管事件的作用。临床上常用的调脂药物包括他汀类、贝特类等,其常见的不良反应包括肝功能受损、横纹肌溶解等。重症 SARS 患者中有超过 65% 患者出现肝功能受损,同样的,重症 COVID-19 患者也有近 50% 出现不同程度的肝功能受损,并且重症患者一般均有不同程度的肌痛^[1,30]。此外,研究表明,他汀类药物并不能改善肺炎患者的住院时间或住院死亡率,并且与病情的严重程度无关^[31]。因此,重症 COVID-19 患者并不建议使用他汀类及贝特类药物来预防心血管事件。而对于已经使用调脂药物的患者,应结合患者的临床状况及用药情况,参照调脂药物的用药指南调整用药至最低剂量^[19]。

3.6 其他治疗

糖尿病是 CHD 和 COVID-19 的独立危险因素,可使病情恶化、增加混合感染和心血管事件的发生,因此,控制血糖在疾病的治疗中发挥着积极作用^[14,32]。合理的应用营养心肌药物如辅酶 Q10,可减少低氧血症诱导的组织细胞损伤,改善心功能^[33]。此外,辅以中医的辨证理念及治疗方药,对于重症 COVID-19 患者的整体治疗起到重要的协同作用,与单纯的西医治疗相比,具有更好的疗效^[34]。

4 总结

目前,关于 2019-nCoV 引起心脏的损伤机制尚不清楚,但其引起的心脏损伤已经在临床中被证实,而心血管疾病增加患者罹患重症 COVID-19 的风险和死亡率,两者相互关联,唇亡齿寒。因此,对合并 CHD 的重症 COVID-19 患者,进行药物调整,监测心电图、心肌酶学和心脏功能的变化,保护心功能,对改善患者的预后及减少重症患者的死亡率至关重要。

[参考文献]

- [1] 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.
- [2] World Health Organization. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) situation report-55 [EB/OL]. 2020. https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200315-sitrep-55-covid-19.pdf?sfvrsn=33daa5cb_6.
- [3] 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.
- [4] Prompetchara E, Ketloy C, Palaga T. Immune responses in COVID-19 and potential vaccines: lessons learned from SARS and MERS epidemic[J]. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2020. DOI: 10.12932/AP-200220-0772.
- [5] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于印发《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(试行第七版)》的通知[EB/OL]. 2020. http://www.gov.cn/zhengce/zhengceku/2020-03/04/content_5486705.htm.
- [6] 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>.
- [7] Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, et al. Reappraisal of ischemic heart disease[J]. *Circulation*, 2018, 138(14): 1463-1480.
- [8] Park M, Thwaites RS, Openshaw PJM. COVID-19: lessons from SARS and MERS[J]. *Eur J Immunol*, 2020. DOI: 10.1002/eji.202070035.
- [9] Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020. DOI: 10.1016/S1473-3099(20)30086-4.
- [10] Corrales-Medina VF, Musher DM, Shachkina S, et al. Acute pneumonia and the cardiovascular system[J]. *Lancet*, 2013, 381(9865): 496-505.
- [11] Restrepo MI, Reyes LF. Pneumonia as a cardiovascular disease[J]. *Respirology*, 2018, 23(3): 250-259.
- [12] 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.
- [13] 周光德, 赵景民, 王松山, 等. SARS 冠状病毒对心脏及其传导系统影响的病理学研究[J]. *解放军医学杂志*, 2004, 29(1): 52-54.
- [14] 阴赅宏, 王超, 汤哲, 等. SARS 患者并发多器官功能障碍的临床分析[J]. *中华危重病急救医学*, 2004, 16(11): 646-650.

- [15] 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.
- [16] 中华医学会心血管病学分会介入心脏病学组, 中华医学会心血管病学分会动脉粥样硬化与冠心病学组, 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 稳定性冠心病诊断与治疗指南[J]. 中华心血管病杂志, 2018, 46(9): 680-694.
- [17] 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.
- [18] McDonald B, Davis RP, Kim SJ, et al. Platelets and neutrophil extracellular traps collaborate to promote intravascular coagulation during sepsis in mice[J]. Blood, 2017, 129(10): 1357-1367.
- [19] 谭昭, 充付, 王丹丹, 等. 新型冠状病毒肺炎患者的心脏表现和治疗建议[J]. 中华心血管病杂志, 2020. DOI: 10.3760/cma.j.issn.cn112148-20200213-00077.
- [20] Oliver E, Mayor F, D'Ocon P, et al. Beta-blockers: historical perspective and mechanisms of action[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2019, 72(10): 853-862.
- [21] 黄凯, 彭玉东, 孟凯, 等. 心血管患者感染新冠病毒肺炎 112 例临床特征及转归[J]. 中华心血管病杂志, 2020. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20200220-00105.
- [22] 陈明, 霍勇, 霍娜, 等. SARS 患者的心脏表现[J]. 北京大学学报(医学版), 2003, 35(5): 556-557.
- [23] 张海涛, 韩薇, 李白翎, 等. 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200229-00513.
- [24] Patel S, Rauf A, Khan H, et al. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): the ubiquitous system for homeostasis and pathologies[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 94: 317-325.
- [25] Wan Y, Shang J, Graham R, et al. Receptor recognition by novel coronavirus from Wuhan: an analysis based on decade-long structural studies of SARS[J]. J Virol, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585.
- [26] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2012-7.
- [27] Lee C, Xu DZ, Feketeova E, et al. Calcium entry inhibition during resuscitation from shock attenuates inflammatory lung injury[J]. Shock, 2008, 30(1): 29-35.
- [28] Zheng L, Hunter K, Gaughan J, et al. Preadmission use of calcium channel blockers and outcomes after hospitalization with pneumonia: a retrospective propensity-matched cohort study[J]. Am J Ther, 2017, 24(1): e30-e38.
- [29] 黄晓梅, 赵子文, 魏树全, 等. 钙拮抗剂对泛耐药铜绿假单胞菌及鲍氏不动杆菌体外联合药敏的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2011, 21(11): 2168-2171.
- [30] 来春林, 刘晓红, 杨五晓, 等. SARS 患者心功能不全的影响因素分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2005, 14(3): 232-234.
- [31] Havers F, Bramley AM, Finelli L, et al. Statin use and hospital length of stay among adults hospitalized with community-acquired pneumonia[J]. Clin Infect Dis, 2016, 62(12): 1471-1478.
- [32] Kenny HC, Abel ED. Heart failure in type 2 diabetes mellitus[J]. Circ Res, 2019, 124(1): 121-141.
- [33] Eilat-Adar S, Sinai T, Yosefy C, et al. Nutritional recommendations for cardiovascular disease prevention[J]. Nutrients, 2013, 5(9): 3646-3683.
- [34] 张梦月, 杨炯. 新型冠状病毒肺炎的治疗进展[J]. 武汉大学学报(医学版), 2020. DOI: 10.14188/j.1671-8852.2020.0116.
- (此文编辑 曾学清)