

# 新型冠状病毒肺炎心血管并发症研究现状

吕超<sup>1</sup>, 覃雅婷<sup>1</sup>, 阮伟彬<sup>1</sup>, 陈晨<sup>2</sup>, 卢力<sup>3</sup>, 郭小梅<sup>1</sup>

(1. 华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科, 湖北省武汉市 430000; 2. 湖北省第三人民医院心内科, 湖北省武汉市 430032; 3. 武汉大学人民医院心内科, 湖北省武汉市 430060)

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 冠状病毒 2; 心血管并发症

[摘要] 新型冠状病毒肺炎是由严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 引起的一种传染性疾病, 目前的临床证据表明, 新型冠状病毒肺炎合并基础心血管系统疾病的患者死亡风险明显增加, 大部分患者在病程中会发生心肌炎、心肌损伤、心律失常和心肌病等。该文主要阐述新型冠状病毒肺炎心血管并发症的研究现状。

[中图分类号] R541

[文献标识码] A

## Current research on cardiovascular complications of novel coronavirus pneumonia

LÜ Chao<sup>1</sup>, QIN Yating<sup>1</sup>, RUAN Weibing<sup>1</sup>, CHEN Chen<sup>2</sup>, LU Li<sup>3</sup>, GUO Xiaomei<sup>1</sup>

(1. Department of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430000, China; 2. Department of Cardiology, the Third People's Hospital of Hubei Province, Wuhan, Hubei 430032, China; 3. Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan, Hubei 430060, China)

[KEY WORDS] novel coronavirus pneumonia; coronavirus 2; cardiovascular complications

[ABSTRACT] The novel coronavirus pneumonia, also known as the coronavirus disease 2019 (COVID-19) is an infectious disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). The current clinical evidence shows that the risk of death is significantly increased in patients with COVID-19 combined with underlying cardiovascular diseases. Most patients will develop myocarditis, myocardial injury, arrhythmia and cardiomyopathy in the course of the disease. This article mainly describes the current research situation of cardiovascular complications of COVID-19.

新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19) 主要表现为发热、干咳、疲劳和腹泻等, 尽管大多数临床表现都与呼吸系统相关, 但该疾病也可能影响心血管系统。其可能的机制包括: 血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 通路的紊乱、细胞因子风暴以及干扰素炎症反应等<sup>[1-5]</sup>。心脏受损是严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 感染的并发症, 在严重 COVID-19 的各种并发症中, 心血管系统的并发症已成为最严重的并发症之一<sup>[6]</sup>。

## 1 COVID-19 和心肌损伤

心肌损伤通常表现为心肌肌钙蛋白 (cardiac

troponin, cTn) 水平升高, 大多数感染 COVID-19 且伴有严重心肌损伤的患者中, cTn 升高明显, cTn 水平持续升高提示心肌损伤在病情较严重的 COVID-19 患者中可能是一个显著的特征<sup>[7]</sup>。一项回顾性分析研究结果显示, 在 187 例 COVID-19 的患者中, 有 52 例 (27.8%) 表现为 cTn 水平升高且出现心肌损伤<sup>[8]</sup>。有基础心血管疾病 (cardiovascular disease, CVD) 和 cTn 水平正常的患者住院期间死亡率为 13.33% (4/30), 无基础 CVD 但 cTn 水平升高的患者住院期间死亡率为 37.50% (6/16), 有基础 CVD 和 cTn 水平升高的患者住院期间死亡率为 69.44% (25/36)。笔者认为 cTn 水平是 COVID-19 患者预后的重要标志。此外, 心肌损伤不仅血清 cTn 水平升高, 心电图和超声心动图结果也会出现异常<sup>[6-7]</sup>。越来越多的研究提示, 在 COVID-19 感染期间很容

[收稿日期] 2020-05-21

[修回日期] 2021-03-21

[基金项目] 国家自然科学基金项目 (81873518)

[作者简介] 吕超, 硕士研究生, 研究方向为心血管疾病的防治, E-mail 为 yyxlvchao@163.com。通信作者郭小梅, 医学博士, 主任医师, 教授, 博士研究生导师, 研究方向为心血管疾病的防治, E-mail 为 xiaomeoguo@163.com。

易并发心肌损伤,同时有心肌损伤的患者也更容易感染 COVID-19。在严重感染和缺氧的情况下,COVID-19 极易发展成急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS),进一步加重机体缺氧,从而导致心肌损伤<sup>[9]</sup>。在患有严重 COVID-19 的患者中,有 CVD(如高血压和冠状动脉疾病)的患者在 COVID-19 感染期间死亡率显著增加<sup>[10]</sup>。此外,在 COVID-19 感染期间新发的心肌损伤也增加了死亡率<sup>[6]</sup>。贺行巍等<sup>[11]</sup>分析了重症和危重症 COVID-19 患者的特点:多为老年患者,合并症常见,发生心肌损伤的比例高。COVID-19 合并基础 CVD 且伴有心肌损伤的患者预后相对更差<sup>[8]</sup>。

## 2 COVID-19 和心肌炎

目前已知的与心肌炎有关的病毒包括肠道病毒、腺病毒、巨细胞病毒、EB 病毒以及流感病毒等。Chen 等<sup>[12]</sup>提出 COVID-19 可能是引发心肌炎的新病因,其机制可能由于自身免疫系统过度激活介导的炎症损害、循环病毒直接损害心脏以及一些继发性原因,如发热、缺氧等。Zeng 等<sup>[13]</sup>首次报道 COVID-19 患者合并心肌炎。Hu 等<sup>[14]</sup>相继报道与 COVID-19 相关的心肌炎,由于未进行心内膜活检,只能诊断为疑似病因不明的心肌炎。目前没有证据表明 COVID-19 会直接损害心脏,COVID-19 是否为引发心肌炎的新病因仍有待进一步研究。心肌炎和心肌损伤都会出现 cTn 水平的升高,但是有报道指出 COVID-19 患者 cTn 水平的变化反映的是心肌损伤,而不是心肌炎的标志物<sup>[15]</sup>,区分与 COVID-19 相关的心肌炎、心肌损伤,需结合超声心动图以及心电图等辅助检查,仅依据 cTn 水平这一指标仍难以进行鉴别诊断。

## 3 COVID-19 和心律失常

Wang 等<sup>[16]</sup>对武汉 138 例 COVID-19 住院患者的临床特征分析中报告了 16 例心律失常,但未进一步明确说明,不过仍提示 COVID-19 致心律失常的作用。Wu 等<sup>[17]</sup>分析,一些遗传性心律不齐综合征的患者,例如长 QT 综合征、Brugada 综合征等,在感染 COVID-19 后可能会增加发生恶性心律失常的风险。同时目前用于治疗 COVID-19 的药物,如氯喹和羟氯喹会延长 QT 间期,亦可能有致心律失常的作用<sup>[18]</sup>。COVID-19 感染与多种促炎性介质有关,

这些介质可能在心脏和心律失常的病理生理中起重要作用。并发恶性心律失常可能是 COVID-19 患者心脏骤停的原因之一。

## 4 COVID-19 和心肌病

Tako-Tsubo 心肌病 (Tako-Tsubo cardiomyopathy, TTC) 又称应激性心肌病、心尖球形综合征等,是在精神和躯体因素作用下发生的短暂左心室功能障碍。有研究分析了武汉市确诊 COVID-19 的 187 例患者,有 66 例患有 CVD,其中包括心肌病<sup>[8]</sup>。Minhas 等<sup>[19]</sup>和 Chadha 等<sup>[20]</sup>分别报道了 1 例 58 岁和 1 例 85 岁 COVID-19 患者在入院后行超声心动图检查显示中远端左心室运动减弱和心尖部球样扩张,这是典型的应激性或 Tako-Tsubo 心肌病的表现,左心室射血分数分别为 20% 和 35%,患者在几周后复查超声心动图显示左心功能明显改善甚至恢复正常。在 COVID-19 全球大流行情况下,大多数人可能存在焦虑、恐慌等情绪,这些情绪亦可能会导致 Tako-Tsubo 心肌病。Juusela 等<sup>[21]</sup>也相继报道了在两名 COVID-19 孕妇患者中出现了心脏结构异常和心功能障碍,妊娠是否会加剧 COVID-19 心肌病的发生率尚不清楚。总的来说,Tako-Tsubo 心肌病预后相对良好。

## 5 COVID-19 和急性冠状动脉综合征

急性冠状动脉综合征 (acute coronary syndrome, ACS) 主要包括不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型心肌梗死以及 ST 段抬高型心肌梗死等,属于心血管急危重症,疫情期间,有 CVD 的患者不愿意去医院就诊,可能会导致 CVD 治疗的延误,这可能是导致 COVID-19 死亡率增加的潜在风险<sup>[22]</sup>。由于 COVID-19 感染所引起的炎症和高凝状态,使得 ACS 不稳定性斑块破裂,引发一系列不良后果,因此,COVID-19 可能存在 ACS 相关风险<sup>[23-24]</sup>。目前与 COVID-19 相关的 ACS 尚未见报道。有研究指出,心肌损伤的病因是 COVID-19 感染,且符合心肌梗死诊断标准,则诊断为继发性心肌梗死,继发性心肌梗死的治疗主要以原发病为主<sup>[25]</sup>。有 CVD 的患者在 COVID-19 继发感染下,可能会发展为 ACS<sup>[23]</sup>。因此,应该努力寻找患者的病因,分析病因是进行治疗的关键。

## 6 COVID-19 和心力衰竭

心力衰竭可能是 COVID-19 的主要表现之一。Fei 等<sup>[26]</sup> 在一项队列研究的分析报告中指出,23% 的 COVID-19 患者中观察到心力衰竭且心力衰竭的发生率比急性肾衰的发生率更高。COVID-19 患者的心力衰竭是由于之前未确诊的心肌病、应激性心肌病或心肌炎的恶化引起的,还是由于在感染 COVID-19 的情况下,那些促炎性细胞因子导致新的心肌病引起的,目前还没有足够的研究证实这一点<sup>[19,24]</sup>。心力衰竭最常见的是左心功能不全,但是也应该注意到,COVID-19 患者极易发展为急性呼吸窘迫综合征以及导致严重的肺损伤,此时,右心衰竭也有可能发生。

## 7 COVID-19 和血栓栓塞

COVID-19 患者可能会增加动脉和静脉血栓栓塞的风险,其可能是由于炎症因子、血小板活化、内皮功能障碍、缺氧以及长期卧床等因素所致,重症 COVID-19 患者中血栓并发症的发生率高达 31%<sup>[27]</sup>。有研究发现 D-二聚体水平大于 1  $\mu\text{g/L}$  与 COVID-19 患者住院期间的死亡风险增加相关<sup>[26]</sup>。入院时 D-二聚体升高是 COVID-19 患者死亡的因素之一。一项最新的前瞻性队列研究对 COVID-19 死亡患者进行尸检,发现 1/3 的患者直接死亡原因是肺栓塞,血栓主要来源于下肢深静脉。COVID-19 可能以多种方式诱发血栓栓塞事件,使得 COVID-19 患者具有很高的血栓栓塞事件发生率<sup>[28]</sup>。

## 8 COVID-19 和高血压

高血压是全球的主要健康问题,据统计,全球大约有 14 亿人患有高血压<sup>[29]</sup>。高血压是 COVID-19 最常见的合并症,有研究证实,高血压增加了 COVID-19 患者的发病率和死亡率<sup>[30-31]</sup>。ACE2 是 SARS-CoV-2 的细胞受体,在成人心脏周细胞呈现高表达状态,也参与了高血压的发生发展<sup>[3,32]</sup>。血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)和血管紧张素受体阻滞剂(angiotensin receptor blocker, ARB)是最常用的降血压药物。有证据表明 ACEI 和 ARB 可能上调 ACE2 的病毒结合位点,从而增加病毒的易感性<sup>[23,33]</sup>。一项单中心回顾性研究评估了 ACEI/ARB 对 126 例 COVID-19 患者的影响,患者被分为 ACEI/ARB 组( $n=43$ )和

非 ACEI/ARB 组( $n=83$ ),结果显示,在患有 COVID-19 和高血压的患者中,接受 ACEI/ARB 和未接受 ACEI/ARB 治疗的患者血压相当;与非 ACEI/ARB 组相比,ACEI/ARB 组的 C 反应蛋白和降钙素原水平明显降低,但危重患者比例无明显差异<sup>[34]</sup>。另一项研究则分析了 COVID-19 高血压患者和非高血压患者的临床特征、实验室数据以及预后差异等,研究发现高血压患者比非高血压患者发生严重不良事件的风险可能更高,且 COVID-19 患者的预后较差<sup>[35]</sup>。据报道,ACE2 具有肺保护功能,其机制可能在于 ACEI/ARB 降低了血管紧张素 II 水平<sup>[23,36]</sup>。在 SARS-CoV-2 感染期间,ACEI/ARB 治疗有何益处尚未完全阐明。国外的一项大型研究结果显示使用 ACEI/ARB 与 COVID-19 无显著关联<sup>[37]</sup>。目前仍然缺乏足够的证据表明 ACEI/ARB 与 COVID-19 之间存在相关联系。

## 9 小 结

COVID-19 感染可能直接影响 CVD,同时患有基础 CVD 可能会导致 COVID-19 的易感性增加,COVID-19 和 CVD 的关系仍有待进一步深入研究。心血管并发症可能是 COVID-19 死亡率增加的重要因素。

### [参考文献]

- [1] TOUYZ R M, LI H, DELLES C. ACE2 the Janus-faced protein- from cardiovascular protection to severe acute respiratory syndrome-coronavirus and COVID-19[J]. Clin Sci (Lond), 2020, 134(7): 747-750.
- [2] BABAPOOR-FARROKHAN S, GILL D, WALKER J, et al. Myocardial injury and COVID-19: possible mechanisms[J]. Life Sci, 2020, 253: 117723.
- [3] CHEN L, LI X, CHEN M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2[J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(6): 1097-1100.
- [4] 沈成兴, 葛均波. 关注重症病毒性肺炎患者的心脏损伤: 唇亡齿寒[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(4): 281-284.
- [5] 姜志胜. 应高度关注新型冠状病毒肺炎合并的心血管系统损伤[J]. 中国动脉硬化杂志, 2020, 28(4): 277-280.
- [6] ZHU H, RHEE J W, CHENG P, et al. Correction to: cardiovascular complications in patients with COVID-19: consequences of viral toxicities and host immune response[J]. Curr Cardiol Rep, 2020, 22(5): 36.
- [7] ZHOU B, SHE J, WANG Y, et al. The clinical characteristics of myocardial injury in severe and very severe patients with 2019 novel coronavirus disease[J]. J Infect, 2020, 81(1): 147-178.

- [8] GUO T, FAN Y, CHEN M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(7): 811-818.
- [9] 周灵, 刘辉国. 新型冠状病毒肺炎患者的早期识别和病情评估[J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2020(3): 167-170.
- [10] RUAN Q, YANG K, WANG W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID-19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(5): 846-848.
- [11] 贺行巍, 赖金胜, 程佳, 等. 重型/危重型新型冠状病毒肺炎患者合并心肌梗死对预后的影响[J]. *中华心血管病杂志*, 2020, 48(6): 456-460.
- [12] CHEN C, ZHOU Y, WANG D W. SARS-CoV-2: a potential novel etiology of fulminant myocarditis[J]. *Herz*, 2020, 45(3): 230-232.
- [13] ZENG J H, LIU Y X, YUAN J, et al. First case of COVID-19 complicated with fulminant myocarditis: a case report and insights [J]. *Infection*, 2020, 48(5): 773-777.
- [14] HU H, MA F, WEI X, et al. Coronavirus fulminant myocarditis treated with glucocorticoid and human immunoglobulin[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(2): 206.
- [15] AMMIRATI E, WANG D W. SARS-CoV-2 inflames the heart. The importance of awareness of myocardial injury in COVID-19 patients[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 311: 122-123.
- [16] 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.
- [17] WU C, POSTEMA P G, ARBELO E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9): 1456-1462.
- [18] KOCHI A N, TAGLIARI A P, FORLEO G B, et al. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19[J]. *J Cardiovasc Electrophysiol*, 2020, 31(5): 1003-1008.
- [19] MINHAS A S, SCHEEL P, GARIBALDI B, et al. Tako-Tsubo syndrome in the setting of COVID-19 infection[J]. *JACC Case Rep*, 2020, 2(9): 1321-1325.
- [20] CHADHA S. 'COVID-19 pandemic' anxiety-induced Takotsubo cardiomyopathy[J]. *QJM*, 2020, 113(7): 488-490.
- [21] JUUSELA A, NAZIR M, GIMOVSKY M. Two cases of coronavirus 2019-related cardiomyopathy in pregnancy [J]. *Am J Obstet Gynecol MFM*, 2020, 2(2): 100113.
- [22] TAM C F, CHEUNG K S, LAM S, et al. Impact of coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak on outcome of myocardial infarction in Hong Kong, China [J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2021, 97(2): E194-E197.
- [23] DRIGGIN E, MADHAVAN M V, BIKDELI B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2020, 75(18): 2352-2371.
- [24] LONG B, BRADY W J, KOYFMAN A, et al. Cardiovascular complications in COVID-19 [J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(7): 1504-1507.
- [25] ZC J, ZHU H D, YAN X W, et al. Recommendations from the Peking Union Medical College Hospital for the management of acute myocardial infarction during the COVID-19 outbreak [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(19): 1791-1794.
- [26] FEI Z, YU T, DU R H, 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(1229): 1054-1062.
- [27] KLOK F A, KRUIP M, VAN DER MEER N, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19[J]. *Thromb Res*, 2020, 191: 145-147.
- [28] WICHMANN D, SPERHAK J P, LUTGEHETMANN M, et al. Autopsy findings and venous thromboembolism in patients with COVID-19: a prospective cohort study[J]. *Ann Intern Med*, 2020, 173(4): 268-277.
- [29] MILLS K T, BUNDY J D, KELLY T N, et al. Global disparities of hypertension prevalence and control: a systematic analysis of Population-Based studies from 90 countries [J]. *Circulation*, 2016, 134(6): 441-450.
- [30] WU C, CHEN X, CAI Y, et al. Risk factors associated with acute respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China[J]. *JAMA Intern Med*, 2020, 180(7): 934-943.
- [31] YANG J, ZHENG Y, GOU X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 94: 91-95.
- [32] VAN BAAR H, WINKELS R M, BROUWER J, et al. Associations of abdominal skeletal muscle mass, fat mass, and mortality among men and women with stage I-III colorectal cancer[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2020, 29(5): 956-965.
- [33] ZHENG Y Y, MA Y T, JY Z, et al. COVID-19 and the cardiovascular system[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(5): 259-260.
- [34] YANG G, TAN Z, ZHOU L, et al. Effects of angiotensin II receptor blockers and ACE (Angiotensin-Converting enzyme) inhibitors on virus infection, inflammatory status, and clinical outcomes in patients with COVID-19 and hypertension: a single-center retrospective study[J]. *Hypertension*, 2020, 76(1): 51-58.
- [35] WANG S, CHEN Y, WANG L, et al. Are COVID-19 patients with hypertension at higher risk in China[J]. *J Hypertens*, 2020, 38(7): 1384-1385.
- [36] FERRARIO C M, JESSUP J, CHAPPELL M C, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2[J]. *Circulation*, 2005, 111(20): 2605-2610.
- [37] MANCIA G, REA F, LUDERGNANI M, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of COVID-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(25): 2431-2440.
- (此文编辑 秦旭平)