

# 新型冠状病毒肺炎与心血管疾病

张梅<sup>1</sup>, 李闯<sup>1,2</sup>

【关键词】 新型冠状病毒肺炎; 心血管疾病; 新型冠状病毒

【中国图书分类号】 R563.1; R373.1

新型冠状病毒(2019-nCoV)是新型冠状病毒肺炎(简称新冠肺炎, novel coronavirus pneumonia, NCP)的致病因子,是不同于2003年严重急性呼吸综合征(SARS)和2012年的中东呼吸综合征(MERS)的一种新型 $\beta$ 冠状病毒。病毒基因检测显示<sup>[1]</sup>:2019-nCoV基因组和SARS-CoV具有86.9%的核苷酸序列同源性。NCP发病机制研究尚不充分,但目前基于425例患者信息分析提示其中位发病年龄为59岁<sup>[2]</sup>。既往数据表明,SARS患者中合并心脑血管病的比例为17%,而其中发生重症SARS和多器官衰竭(MODS)的危险分别是无基础病者的1.819倍和1.974倍<sup>[3]</sup>。在早期发布的41例NCP病例中,合并心血管疾病和高血压的患者分别占15%,且5例患者(12%)出现了心肌损伤<sup>[4]</sup>。心血管疾病患者更容易在2019-nCoV感染后发展为重症患者,死亡风险更高,需要更加及时的诊治。本文重点就NCP可能对心血管系统的影响及治疗过程中心血管相关问题进行初步探讨。

## 1 新型冠状病毒肺炎的心血管影响

据《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(第五版)》<sup>[5]</sup>,NCP典型临床表现为:发热、肺部影像学改变和(或)白细胞总数正常或降低,或淋巴细胞计数减少,凝血功能异常等。根据临床症状将患者分为普通型、重型和危重型,而世界卫生组织发布的指南将患者分为:单纯性感染、轻症肺炎、重症肺炎、急性呼吸窘迫综合征、脓毒症和脓毒症休克<sup>[6]</sup>。据目前数据分析,NCP对心血管系统影响主要包括病毒直接影响,伴随发热、低氧、炎性反应及休克等因素对心血管系统的影响。

1.1 病毒直接对心血管系统的影响 Xu等<sup>[7]</sup>认为2019-nCoV可能会和SARS-CoV一样,与血管紧张素转换酶2(ACE2)有高亲和力,可以经ACE2受体感染细胞。而ACE2受体在人体不同器官和组织中表达水平并不相同,在肺泡上皮细胞和小肠上皮细胞的ACE2蛋白表达水平很高<sup>[8]</sup>,这一点和患者出现肺部及腹泻症状相契合。同时ACE2还表达于心血管、肾脏。ACE2将部分血管紧张素II(Ang II)转化为Ang(1-9)或者Ang(1-7),而后者在体内对心血管疾病具有调节血压、抗动脉粥样硬化形成和改善心功能等重要作用。如果ACE2途径受到严重影响,其对抗RAS系统的心血管保护作用也可能被削弱。

Oudit等<sup>[9]</sup>通过小鼠的动物研究和SARS患者的尸检研究发现,SARS-CoV感染可以导致心肌损伤伴随ACE2表达的明显降低,35%(7/20)的SARS-CoV感染患者的心肌组织中发现了SARS-CoV病毒RNA,同时发现了明显的巨噬细胞浸润和心肌损伤,并且出现SARS-CoV心肌受累证据的患者中,ACE2表达同样明显降低。这可能是NCP患者心肌损伤心肌酶升高的原因之一。同时,病毒可能直接感染心肌细胞,造成病毒性心肌炎。但目前尚无NCP患者病理证据支持。

1.2 NCP伴随情况对心血管系统的影响 发热是NCP患者常见症状。发热对心血管系统影响,轻症患者主要表现为心率增快、心肌耗氧量增加、心排量下降。从而可能诱发患者缺血加重或心力衰竭。对于发热所致的心率增快,以物理降温为主,可适当应用药物降温,酌情应用药物降低心率。重症NCP可能引起明显的气体交换障碍,最终导致低氧血症。明显的低氧血症可减少细胞代谢所需的能量,增加无氧酵解,使细胞内产生酸中毒和氧自由基,破坏细胞膜的磷脂层。随着缺氧的持续,细胞内的钙离子浓度明显升高,导致包括细胞凋亡在内的一系列细

作者简介:张梅,博士、教授,主任医师。

作者单位:1.300162 天津,武警特色医学中心胸心血管外科;

2.300309 天津,武警后勤学院

胞损伤。同时,低氧还会诱导炎症反应,诸如炎症反应细胞浸润和细胞因子的释放,导致组织进一步缺血。文献[10]报道,重型 NCP 患者出现重度低氧血症,血氧饱和度降至 20%,可能会造成非冠脉闭塞性心肌梗死<sup>[11]</sup>。

NCP 患者多数处于炎症反应状态并常合并其他病原体感染,文献[12]报道,99 例患者中 1% 合并细菌感染,4% 合并真菌感染,52% IL-6 增高,85% 红细胞沉降率增快,86% CRP 升高。此外,炎症反应状态造成 16% 的患者 APTT 下降、30% 的患者 PT 下降,处于高凝状态,进一步加重栓塞风险。对于感染性炎症反应患者,正在探索的抗病毒治疗、预防细菌感染、适当的免疫调节是治疗的关键,此外抗凝治疗可应用于高凝状态以预防缺血事件的发生。

感染性休克患者 6 h 内有 20% 会出现左心室功能障碍,发病后 1 ~ 3 d 可增高至 60%<sup>[13]</sup>。由急性全身感染引发的心肌功能抑制,以及病毒的直接和间接影响可造成心脏泵功能降低,心排血量减少,以致不能满足组织代谢的需求,甚至引起心源性休克而危及各重要器官的血流灌注。另外,心肌功能障碍和心血管炎症反应导致脑利钠肽和肌酸激酶升高<sup>[14,15]</sup>。对于感染性休克患者,可参照《中国急诊感染性休克临床实践指南》<sup>[16]</sup>进行治疗。应给予积极的循环支持:充分液体复苏基础上,改善微循环,使用血管活性药,必要时进行血流动力学监测以及循环替代治疗等。

除此之外,基本所有 NCP 患者都存在一定的焦虑情绪,尤其是重症感染患者,恐惧情绪和应激反应较为明显。应激状态下,大量释放儿茶酚胺,其心脏毒性作用和缩血管作用可能会导致心律失常、血压升高等不良反应。对于焦虑症状明显的患者,可在心理疏导的基础上适当应用镇定药物,但要避免使用中枢性镇定药物,防止呼吸抑制。

**1.3 NCP 药物治疗对心血管系统的影响** 目前尚无循证医学证据证明现有抗病毒治疗对 2019-nCoV 有效。江华等<sup>[17]</sup>荟萃分析 SARS 和 MERS 临床研究信息,认为洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)对 2019-nCoV 可能有效。目前,《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(第五版)》<sup>[5]</sup>和《北京协和医院关于“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案(V2.0)》<sup>[18]</sup>均建议使用 LPV/r 治疗。洛匹那韦是一种 HIV-1 和 HIV-2 的蛋白酶的抑制剂。作为复方制剂,利托那韦可以抑制 CYP3A4 介导的洛匹那韦代谢,从而

提高血浆中洛匹那韦的药物浓度。洛匹那韦可以阻断 Gag-Pol 蛋白的分裂,导致产生未成熟的、无感染力的病毒颗粒。达芦那韦也是一种 HIV-1 蛋白酶抑制剂,选择性抑制病毒感染细胞中 HIV 编码的 Gag-Pol 多蛋白的裂解,从而阻止成熟的感染性病毒颗粒的形成。在利托那韦的作用下,达芦那韦的全身暴露量增加约 14 倍。

洛匹那韦、达芦那韦和利托那韦都是 CYP3A4 异构体的抑制剂。他们与主要由 CYP3A4 代谢的药物同时使用时,可导致这些药物血浆浓度升高,延长其疗效的同时会增加不良反应。因此这些药物与常规的心血管疾病治疗药物利伐沙班和阿托伐他汀、辛伐他汀、洛伐他汀等合用时会发生药物之间相互作用。洛匹那韦、达芦那韦还会使血浆总胆固醇和三酰甘油浓度较大幅度升高,引起高三酰甘油血症和高胆固醇血症。在对接受蛋白酶抑制剂治疗的 HIV 感染患者的观察中,曾报告了新发糖尿病、原有糖尿病加重和高血糖的病例。因此对 NCP 合并心血管疾病或高危人群应用此类药物时,须监测血脂和血糖,对血糖或脂质紊乱给予适当的处理。阿比朵尔是通过抑制流感病毒脂膜与宿主细胞的融合而阻断病毒的复制,最近发现阿比朵尔能有效抑制冠状病毒达到 60 倍,并且显著抑制病毒对细胞的病变效应。有望应用于临床试验观察。

据来自美国的 1 例报道,Remdesivir 可以明显缓解患者症状<sup>[19]</sup>,目前该药已于我国开展 III 期临床试验,尚无该药在心血管系统不良反应的报道。 $\alpha$ -干扰素作为广谱抗病毒药物,在此次 NCP 治疗中也有应用,其上市后数据显示与利巴韦林联用时,有可能引起心外膜炎、心律失常等不良反应,但发生概率较小。糖皮质激素作为缓解呼吸困难时的短期用药,其中甲泼尼龙是急性心力衰竭患者慎用药物,心血管系统常见不良反应包括:血压增高、血糖增高、水钠潴留、高脂血症等。另外,NCP 患者可能会存在凝血功能的异常,很多心血管疾病患者在使用抗凝和抗栓治疗,检测凝血功能极为重要。

## 2 合并心血管疾病的 NCP 患者管理

**2.1 NCP 患者合并急性心肌梗死** 急性心肌梗死发病急、致死性高、最佳救治窗口期短,在目前绝大部分地区启动限制出入、限制交通的情况下,对急性心肌梗死患者的转运救治流程可能造成一定影响。在目前特殊背景下,急性心肌梗死诊治原则包括:(1)对于明确诊断 STEMI 的患者如果能完全排除新

新冠肺炎,应该按照胸痛中心的常规流程进行救治;但如果患者首诊于不具备急诊 PCI 能力的医院,应首选静脉溶栓治疗(尽量选用第三代溶栓药物),尽可能减少转运。(2)无论是标准版胸痛中心还是基层胸痛中心,疑似/确诊的新冠肺炎患者如确诊为 STEMI,若发病在 12 h 之内,原则上首选在首诊医院溶栓治疗。溶栓成功患者继续在隔离病房进行观察,后续如果排除新冠肺炎,则安排转入心血管内科择期冠脉造影;如果确诊为新冠肺炎则转入定点医院隔离病房进行后续治疗。(3)溶栓失败或者具有溶栓禁忌证的患者,须进一步评估患者行急诊 PCI 的获益与医患双方所承担的风险(医护人员感染风险+患者的手术风险)比,如果风险大于获益,或虽然 PCI 获益较大但患者本人或家属不同意手术,或者发病超过 12 h 且血流动力学稳定的患者则转入隔离病房保守治疗,进一步排查肺炎。如果获益显著大于风险且患者与家属均同意手术,则进行急诊 PCI。详见《新冠肺炎流行期间胸痛中心常态化运行专家共识》。STEMI 患者诊治流程见图 1。

重症病例。上海卫健委公布的首例病例信息,88 岁患者,严重的高血压、心功能不全病史,感染 2019-nCoV 后死于心力衰竭和全身多脏器功能障碍(MODS)。由于 NCP 患者通过病毒直接感染心肌或者间接作用以及炎性反应风暴等可能会导致心力衰竭、心律失常等。既往 SARS 病例发现,患者心脏的舒张功能会出现轻度减退,但收缩功能相对正常,且大多都会随着 SARS 的痊愈而恢复,但 NCP 患者是否会出现同样规律,尚不可知。

心力衰竭患者在严格生活方式管理的同时较健康人群应更注重病毒防护,勤洗手、多通风、尽量避免外出活动。对于合并心力衰竭的 NCP 或疑似患者,诊治过程中更要注意监测患者心功能,及早应用抗生素预防伴发的细菌和真菌感染。严格控制患者入量的同时,采用多种利尿药及剂型交替、联合使用的方案增加患者出量,保证患者出入量负平衡。其余治疗同心力衰竭的治疗指南。

**2.3 高血压** 对于未感染 NCP 的高血压患者,在目前疫情防控形势严峻的情况下,要做到以下 3 点:(1)生活方式管理。不可暴饮暴食、高盐高脂饮食,在控制体重的同时戒烟戒酒、规律作息,保证充足睡眠。(2)按时规律服药。高血压患者切不可因此自行减药或停药。(3)减少医院就诊频率。若出现血压过低或难以控制的高血压(收缩压 $\geq 180$  mmHg 和/或舒张压 $\geq 120$  mmHg)时,可于医院急诊就医。对伴有高血压的 NCP 或疑似患者,应激和焦虑等导致的儿茶酚胺升高等,都可以导致血压升高。同时由于潜在的摄入不足、发热、出汗等,导致容量不足和电解质紊乱,可以引起血压下降。因此要适时调整药物。

现已知 NCP 的发病机制,很可能是感染的病毒与人呼吸道和肺组织的 ACE2 相结合后,导致的一系列瀑布反应。这也是前期报道死亡的 NCP 病例中合并有高血压者比例较大的可能原因,达到 60.9%。高血压患者常服用的普利类降压药也就是 ACEI 类降压药,在抑制 ACE1 的同时,也会使 ACE2 反射性增加。Ferrario 等研究,给大鼠应用 ACEI 类药物(赖诺普利)和 AT 受体拮抗药(氯沙坦)后血压下降的同时,ACE2 水平分别增高 4.7 和 2.8 倍。理论上讲对于新型冠状病毒可能有加速病毒复制或进入细胞作用。但是在 NCP 患者中,ACE2 的水平增加对于心血管系统的具体影响还有待于进一步验证。

世界高血压联盟前主席刘力生教授与国内外高血压专家,特别是与直接肾素抑制药发明人、缓激肽 BK2 受体阻断药创始人之一的瑞士 Juerg Nussberger

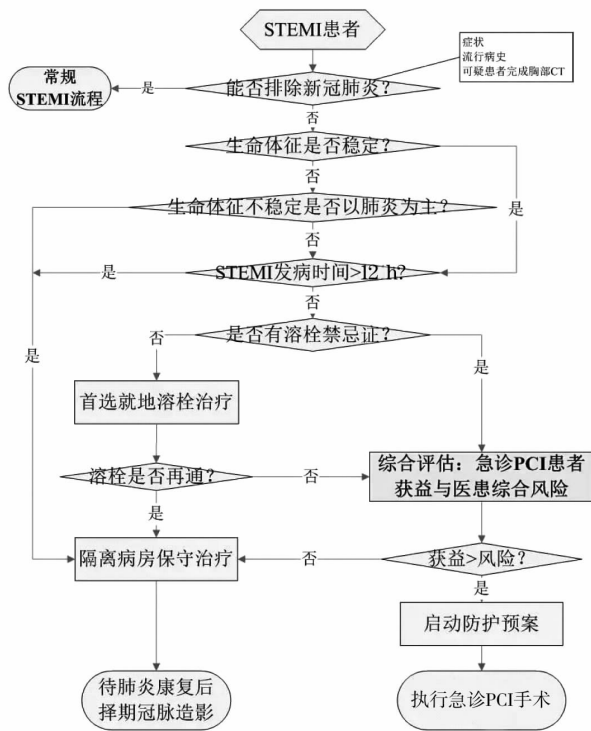


图 1 新冠肺炎防控形势下 STEMI 患者诊治推荐流程图

**2.2 心力衰竭** 心力衰竭患者长期处于水钠潴留、免疫抑制状态,任何感染都有可能引起心力衰竭加重,对 2019-nCoV 更易感,感染后更容易发展成为

教授等反复讨论后提出如下 NCP 高血压患者的治疗建议:(1)轻型普通 NCP 合并高血压患者,考虑停用血管紧张素转换酶抑制药(ACEI)、血管紧张素 II 受体拮抗药(ARB)和利尿剂,改用钙拮抗药(CCB)。(2)重症 NCP 合并高血压患者,应立即停用 ACEI、ARB 和慎用利尿药,改用直接肾素抑制药阿利吉仑(aliskiren)和/或 CCB。(3)危重型 NCP 患者合并呼吸窘迫或神经血管性水肿时,建议一线医师选择合适病例使用缓激肽(Bradykinin, BK2)受体阻断药 Icatibant。(4)直接肾素抑制药阿利吉仑,服药剂量与用法:150~300 mg,口服,1次/d。(5)已发生低血压的 NCP 高血压患者应停用降压药物。(6)非 NCP 的其他高血压患者应加强家庭自我血压监测,按医嘱在医师指导下继续服药,不要随意改变原有治疗方案或停用降压药物。

2019 年末爆发的 NCP 再次为人类卫生防疫敲响警钟。目前证据显示,NCP 会累及心血管系统,同时,根据既往 SARS 和 MERS 研究结果分析,既往合并心血管疾病的患者感染后症状更重,预后更差。心血管病患者在坚持基础疾病治疗的同时要更加注重病毒防护,避免感染。广大战疫一线医务工作者要对合并心血管疾病的患者格外关注。让我们共同努力,做好自身防护,保持乐观心态,并肩作战,消灭疫情。

## 【参考文献】

[1] Zhu N, Zhang D, Wang W, *et al.* A novel coronavirus from patients with pneumonia in china, 2019[J]. *N Engl J Med*, 2020.

[2] 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.

[3] 胡盛寿, 杨跃进, 朱曼璐, 等. 心脑血管基础疾病对严重急性呼吸综合征病情和发生多器官功能障碍综合征的影响[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(15): 1257-1259.

[4] Huang C, Wang Y, Li X, *et al.* Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020.

[5] 国家卫生健康委. 新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案(第五版), 2020年2月4日.

[6] Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected. In, Vol. 2020. <https://www.who.int>, 2020.

[7] Xintian X, Jingfang W, Jiannan F, *et al.* Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmis-

sion. *SCIENCE CHINA Life Sciences*, 2020.

[8] Hamming I, Timens W, Bulthuis M L, *et al.* Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. *J Pathol*, 2004, 203(2): 631-637.

[9] 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.

[10] 侯涛. 武汉金银潭医师前线手记:为何体质强壮者会发展为重症. In, Vol. 2020. <https://www.thepaper.cn>; 澎湃新闻, 2020.

[11] Tamis-Holland J E, Jneid H, Reynolds H R, *et al.* Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the american heart association [J]. *Circulation*, 2019, 139(18): e891-e908.

[12] Nanshan Chen, Min Zhou, Xuan Dong, *et al.* Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J]. *Lancet*, 2020.

[13] Vieillard B A, Caille V, Charron C, *et al.* Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(6): 1701-1706.

[14] Wang Z, Li H, Yao G, *et al.* Impacts of sepsis-induced myocardial dysfunction on hemodynamics, organ function and prognosis in patients with septic shock[J]. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*, 2015, 27(3): 180-184.

[15] Zaky A, Deem S, Bendjelid K, *et al.* Characterization of cardiac dysfunction in sepsis: an ongoing challenge [J]. *Shock*, 2014, 41(1): 12-24.

[16] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(3): 274-287.

[17] 江华, 邓洪飞, 王宇, 等. 洛匹那韦/利托那韦(LPV/r)用于2019新型冠状病毒肺炎的治疗可能性:基于既往冠状病毒肺炎研究的快速系统评价[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 2.

[18] 李太生, 曹玮, 翁利, 等. 北京协和医院关于“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案(V2.0)[J]. *协和医学杂志*, 2020, 2: 5.

[19] Holshue M L, DeBolt C, Lindquist S, *et al.* First case of 2019 novel coronavirus in the united states [J]. *N Engl J Med*, 2020.

(2020-02-07 收稿 2020-02-10 修回)

(责任编辑 尤伟杰)