

新型冠状病毒肺炎相关心脏损伤的研究进展

李俊媛 易建华 彭程



(请扫码阅读)

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 病毒性心肌炎; 细胞因子风暴

新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 是一种由新型冠状病毒感染所致的新发传染病, 临床表现主要为发热、干咳、乏力, 重症患者多在发病 1 周后出现明显的呼吸困难和(或)低氧血症^[1]。2019 年 12 月以来, 湖北省武汉市出现了新型冠状病毒肺炎疫情, 随着疫情的蔓延, 我国其他地区及境外多个国家也相继发现了此类病例。除肺炎表现外, 部分重症 COVID-19 患者可并发心脏损伤, 本文根据现有资料对 COVID-19 相关心脏损伤的研究进展进行综述。

一、SARS-CoV-2 概述

2020 年 1 月 7 日, 中国疾病预防控制中心 (CDC) 专家组从武汉不明原因肺炎患者标本中分离到病毒, 通过基因组测序比对, 确定其是一种新型冠状病毒, 将其暂命名为 2019-nCoV^[2]。2019-nCoV 属 β -冠状病毒属, 有包膜, 颗粒呈圆形或椭圆形; 遗传序列分析显示其与严重急性呼吸综合征冠状病毒 (SARS-CoV) 和中东呼吸综合征冠状病毒 (MERS-CoV) 分别具有 79.0% 和 51.8% 的基因序列同一性^[3]。2020 年 2 月 11 日, 国际病毒分类委员会 (ICTV) 根据 2019-nCoV 与 SARS-CoV 的同源性, 正式将 2019-nCoV 更名为 SARS-CoV-2。由 SARS-CoV-2 感染人体后引起的疾病则被命名为 COVID-19^[4]。

根据目前流行病学资料, 我国 SARS-CoV-2 感染后整体人群死亡率不超过 3%^[5], 低于 SARS-CoV (9.6%) 及 MERS-CoV (34%)^[6]; 然而 Wrapp 等^[7]发现 SARS-CoV-2 与受体的亲和力较 SARS-CoV 高 10~20 倍, 提示 SARS-CoV-2 的传染性远强于 SARS-CoV, 也证实了此次 SARS-CoV-2 感染人数更多、疫情传播范围更广、防治工作难度更大。

二、COVID-19 相关心脏损伤的临床资料

据 CDC 发布的一项流行病学研究资料显示, 截至 2020 年 2 月 11 日, 中国内地共报确诊病例 44 672 例, 确诊病例中未报合并症患者的粗病死率 (确诊病例死亡数量除以确诊病例总数) 约为 0.9%, 合并心血管病患者的粗病死率则高达 10.5%, 合并高血压病患者的粗病死率为 6.0%; 危重病例的粗病死率为 49.0%, 病死率密度 (平均每个危重病例观察 10 天的死亡风险) 为 0.325^[5]。

除有心脏基础疾病患者外, 目前研究发现部分既往健康的 COVID-19 患者在发病过程中亦可出现心脏损伤并发症。一项纳入 41 例患者 (截至 2020 年 1 月 2 日) 的临床数据分析提示, 在 COVID-19 并发症中, 出现急性心脏损伤的比例达 12%, 仅次于急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的 29%, 其中 5 例患者肌钙蛋白 I (cTnI) 明显升高^[8]。另一项截至 2020 年 2 月 3 日的研究则显示, 在 138 例 COVID-19 患者中, 有 77 例 (55.8%) 出现并发症, 其中急性心肌损伤 10 例 (7.2%), 心律失常 23 例 (16.7%)^[9]。Chen 等^[10]通过对 99 例 COVID-19 患者的临床数据进行分析后指出, 大多数患者心肌酶谱入院时即异常, 肌酸激酶 (CK) 升高者 13 例 (13%), 乳酸脱氢酶 (LDH) 升高者 75 例 (76%)。一项研究对广东省深圳市第三人民医院收治的 12 例患者的病例资料进行分析, 结果显示, 1 例患者在发病后第 5 天出现暴发性心肌炎, 与心脏功能相关的生化指标 [CK、cTnI、肌红蛋白 (MYO)、B 型利钠肽 (BNP)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB)] 均明显升高, 超声心动图示左心室射血分数 (LVEF) 为 32%, 左心室 (LV) 直径为 61mm, 提示该 COVID-19 患者的心脏结构和功能均受损^[11]。

COVID-19 患者并发心脏损伤增加了治疗难度, 导致危重症患者死亡率居高不下, 受到广泛关注。《新型冠状病毒感染相关心肌损伤的临床管理专家建议 (第一版)》^[12]将 COVID-19 相关心肌损伤定义为: COVID-19 确诊或疑似患者中, 出现心肌损伤标志物 cTnI/cTnT 升高和(或)降低超过第 99 百分位上限 (URL), 且无心肌缺血的临床证据, 可伴 BNP 或 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 水平升高。建议早期监测心脏损伤相关指标, 及时采取必要措施预防病情进展。

三、COVID-19 心脏损伤机制

目前有关 COVID-19 引起相关心脏损伤的研究资料有限, 发病机制尚不明确, 本文根据现有的研究进展总结其可能机制如下:

1. SARS-CoV-2 的直接作用

Lu 等^[3]以 SARS-CoV 受体结合域为模板, 对 SARS-CoV-2 受体结合域进行三维建模, 发现 SARS-CoV-2 受体结合域的外部子域接近于 SARS-CoV, 提示 SARS-CoV-2 可能与 SARS-CoV 一样, 以血管紧张素转换酶 2 (ACE2) 作为病毒感染细胞的受体。石正丽团队通过体外细胞实验发现 SARS-CoV-2 可进入表达人、中华菊头蝠、麝猫或猪 ACE2 的 HeLa 细胞, 但无法进入不表达 ACE2 的 HeLa 细胞, 从细胞水平证实了 ACE2 为 SARS-CoV-2 感染细胞的受体^[13]。

ACE2 可表达于心脏、肺、动静脉、消化道、脑、鼻、口腔、眼

等器官及血管内皮细胞、心肌细胞、心肌成纤维细胞及平滑肌等组织细胞^[14]。Oudit 等^[15]通过研究小鼠感染 SARS-CoV 模型发现,肺部感染 SARS-CoV 的小鼠可继发出现 SARS-CoV 感染心肌,并伴心肌细胞 ACE2 mRNA 水平明显降低及 ACE2 表达量下降,这与脑心肌炎病毒(EMCV)诱导的病毒性心肌炎小鼠模型表现一致,证实 ACE2 在介导 SARS-CoV 感染心肌及 SARS 相关心脏损伤中的重要作用。另外 Oudit 等^[15]亦通过 SARS 患者的病理研究结果发现,20 例感染者中有 7 例(35%)出现明显的巨噬细胞浸润和心肌损伤,并在心肌组织中发现 SARS-CoV 的 RNA,证明 SARS-CoV 可直接导致心肌损伤。

根据 2020 年 3 月 4 日国家卫生健康委员会办公厅修订的《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》内容^[1],COVID-19 患者心肌细胞可见变性、坏死病理变化,说明 SARS-CoV-2 可能对心肌细胞造成直接损伤,然而目前尚缺乏 SARS-CoV-2 体外感染心肌细胞的直接证据,ACE2 受体在其中的作用也还需要更多的研究证实。

2. 肾素血管紧张素系统(RAS)失衡

RAS 是机体调节血压的重要体系,ACE2 作为关键因子可通过参与 ACE2-血管紧张素(Ang)(1~7)-Mas 轴和 ACE-AngII-AT1 轴的调控直接发挥对抗 Ang II 的作用^[16]。Ang(1~7)具有降血压、保护内皮、抑制纤维化等作用;Ang II 是心肌肥大和纤维化的主要参与者;ACE2 水平下调造成 Ang(1~7)表达降低、Ang II 水平相对或绝对升高,可导致心脏结构、功能改变及高血压的发生,因此 ACE2 可通过 RAS 平衡对心血管系统产生保护作用^[17-18]。

在 SARS-CoV-2 的临床研究方面,刘映霞等^[11]通过检测 COVID-19 确诊病例和健康对照者的血浆 Ang II 水平发现,COVID-19 患者血浆 Ang II 水平相对或绝对升高,整体水平明显高于健康对照者,另外 COVID-19 患者 Ang II 升高水平同体内 SARS-CoV-2 滴度与肺损伤程度亦高度相关,提示 SARS-CoV-2 感染导致患者 RAS 失衡,可能参与 COVID-19 心脏损伤的机制。

3. 免疫介导

病毒感染引起机体免疫功能失调是病毒性心肌炎(VMC)发病的重要因素之一^[19]。COVID-19 患者心肌细胞间质内可见少数单核细胞、淋巴细胞和(或)中性粒细胞浸润,部分血管内皮脱落、内膜炎症及血栓形成^[1],提示免疫因素也参与了 COVID-19 相关心脏损伤。

Xu 等^[20]研究发现 COVID-19 患者外周血中 CD4⁺T 细胞和 CD8⁺T 细胞数量较正常人明显减少,但呈高度激活状态;CD8⁺T 细胞含有高浓度的细胞毒性颗粒,其中 31.6% 的细胞为穿孔素阳性,64.2% 为颗粒酶阳性,30.5% 为颗粒酶与穿孔素双阳性。此前有关 VMC 的研究表明,CD8⁺T 细胞被激活后所形成的杀伤性 T 细胞可诱导细胞凋亡,而穿孔素和颗粒酶可介导细胞毒作用损伤心肌细胞^[21]。另外,Xu 等^[20]还发现 COVID-19 患者 CD4⁺T 细胞中 CCR6⁺辅助性 T 细胞 17(Th17)数量增加。据柯萨奇病毒 B 组 3 型(CVB3)引起 VMC 的研究显示,VMC 小鼠心脏中白细胞介素(IL)-17 mRNA 与 CVB3 RNA 水平呈正相关,表明分泌 IL-17 的 Th17 细胞可能有助于 CVB3 的复制,加重心脏损伤^[22]。因此,COVID-19 患者 CD8⁺T 细胞和 Th17 细胞的

异常表现提示细胞免疫可能是 SARS-CoV-2 感染造成患者心脏损伤的一个重要因素,具体机制还需要进一步研究证实。

Huang 等^[8]通过对 41 例 COVID-19 确诊病例的回顾性研究发现,与健康对照者比较,COVID-19 患者血浆 IL-1 β 、IL-1R α 、IL-7、IL-8、IL-9、IL-10、干扰素(IFN)- γ 、肿瘤坏死因子(TNF)- α 、单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、巨噬细胞炎性蛋白(MIP)-1 α 、MIP-1 β 、血小板衍生生长因子(PDGF)等细胞因子浓度明显升高,且危重症患者血浆 IL-2、IL-7、IL-10、TNF- α 、MCP1、MIP1A 水平高于轻症患者。既往关于 VMC 的研究发现,IL-2、TNF- α 可增加促炎因子释放而加重心肌炎症;IFN- γ 可减缓炎症程度,但随之产生的抗 IFN- γ 抗体可加重心肌炎,甚至导致扩张型心肌病(DCM);IL-1 β 通过促进炎症反应,导致心肌收缩和储备功能损伤^[21,23]。

陈蕾等^[24]在对 29 例 COVID-19 患者的临床资料进行分析后发现,患者外周血 IL-2 受体(IL-2R)和 IL-6 水平亦明显升高,升高程度为危重组>重组>普通型组,认为 SARS-CoV-2 在患者体内扩散后可致免疫系统失衡,并引发“细胞因子风暴”。“细胞因子风暴”是指在感染、肿瘤等情况下,炎症反应无法控制,大量的免疫细胞被激活并分泌更多的细胞因子,反过来攻击宿主的现象^[24]。细胞因子风暴可引起机体一氧化氮大量释放^[25],一氧化氮具有明显的氧化损伤作用,可抑制心肌收缩力,并导致心肌细胞进一步受损^[21]。既往研究提示,在 SARS、埃博拉出血热等疾病后期,高度激活的免疫系统形成的细胞因子风暴对机体自身可产生强烈攻击,造成包括心脏在内的全身多个脏器损伤^[24,26]。因此,COVID-19 患者体内过高的炎症因子水平及继发出现的细胞因子风暴可能是造成 COVID-19 患者心脏损伤的重要因素之一。

4. 氧供需失衡

COVID-19 重症患者多在发病 1 周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者可快速发展为 ARDS^[1]。哺乳动物心肌细胞的能量来源主要依靠有氧代谢,细胞在低氧状态下会出现无氧酵解增加及能量代谢障碍。研究显示,持续的低氧状态能够导致心肌细胞早期即发生 DNA 单链断裂损伤,并诱导心肌细胞凋亡^[27]。因此,COVID-19 重症患者在肺功能损伤后所致的持续低氧血症状态下,氧供需失衡诱导的心肌细胞损伤及凋亡亦可能是造成 COVID-19 相关心脏损伤的机制之一。此观点仍需进一步完善 SARS-CoV-2 感染模型进行相关研究。

四、COVID-19 相关心脏损伤的治疗

《新型冠状病毒感染相关心脏损伤的临床管理专家建议(第一版)》^[12]中指出,COVID-19 相关心脏损伤临床表现差异较大,需根据病情严重程度进行个体化治疗。结合《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[1],除常规治疗外,COVID-19 患者若存在心肌损伤,根据其临床表现、胸部影像学进展迅速或符合重型标准、机体炎症反应过度激活的状态,可在充分评估病情后考虑早期予血液净化治疗以阻断“细胞因子风暴”,减轻炎症反应造成的损伤;严密监测和控制出入液体量,必要时使用无创或有创血流动力学检测,及时予以呼吸支持、循环支持及体外膜肺氧合(ECMO)等。

值得注意的是, Ferrario 等^[28]发现, 给予血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)类药物(赖诺普利)和血管紧张素受体 1 型受体(AT1R)拮抗剂类药物(氯沙坦)后大鼠体内 ACE2 水平分别增高 4.7 倍和 2.8 倍, ACE2 水平升高或可使心血管系统获益, 但目前多项研究提示 SARS-CoV-2 主要以 ACE2 作为细胞受体, 且该病毒对 ACE2 的亲合力较 SARS-CoV 高 10~20 倍^[3,7,13]。张梅等^[29]认为高水平 ACE2 亦有增加 SARS-CoV-2 进入细胞的可能, 因此, 对于长期服用 ACEI 或 AT1R 拮抗剂类药物的人群在感染 SARS-CoV-2 后是否需及时更换仍有待进一步验证。

五、小结

COVID-19 引起相关心脏损伤在重症患者病程的早中期即可能发生, 且严重影响有心血管疾病基础患者的预后。SARS-CoV-2 造成心脏损伤的机制尚不明确, 目前普遍认为可能与 SARS-CoV-2 对心肌的直接作用、免疫因素引起心脏组织损伤等相关, RAS 调控失衡及肺功能损伤所致的细胞氧供需失衡亦不可忽视, 还有赖于体外细胞实验和动物模型及更多的 COVID-19 病理研究证实。在治疗上, ACEI 或 AT1R 拮抗剂类药物对 SARS-CoV-2 感染者的疗效和安全性有待商榷, 亟需后续临床研究结论指导临床治疗。

参 考 文 献

- [1] 国家卫生健康委办公厅, 国家中医药管理局办公室. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[S]. 国卫办医函[2020]184 号.
- [2] Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019[J]. N Engl J Med, 2020, 382(8):727-733.
- [3] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus; implications for virus origins and receptor binding[J]. Lancet, 2020, 395(10224):565-574.
- [4] 国家卫生健康委员会官方网站. 国家卫生健康委关于修订新型冠状病毒肺炎英文命名事宜的通知[EB/OL]. (2020-02-22). [2020-03-05]. <http://www.nhc.gov.cn/xcs/zhengcwj/202002/6ed7614bc35244cab117d5a03c2b4861.shtml>.
- [5] 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.
- [6] Jiang X, Rayner S, Luo M-H. Does SARS-CoV-2 has a longer incubation period than SARS and MERS? [J]. J Med Virol, 2020. [Epub ahead of print]
- [7] Wrapp D, Wang N, Corbett K S, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation[J]. Science, 2020. [Epub ahead of print]
- [8] 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.
- [9] 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. [Epub ahead of print]
- [10] 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.

- [11] 刘映霞, 杨扬, 张聪, 等. 新型冠状病毒(2019-nCoV)感染患者肺损伤相关的临床及生化指标研究[J/OL]. 中国科学: 生命科学, (2020-02-12). [2020-03-05]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/11.5840.Q.20200212.0801.006.html>.
- [12] 国家老年医学中心, 国家老年疾病临床医学研究中心, 中国老年医学学会心血管病分会, 等. 新型冠状病毒感染相关心肌损伤的临床管理专家建议(第一版)[J/OL]. 中国循环杂志, 2020, 35(4). <http://chinacirculation.org/UploadFile/Issue/cuqeo2gk.pdf>.
- [13] Zhou P, Yang XL, Wang XG, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin[J]. Nature, 2020. [Epub ahead of print]
- [14] 崔立建, 刘瑞霞, 王艳, 等. ACE2-Ang(1-7)-Mas 轴的生物学功能及其下游信号通路[J]. 基础医学与临床, 2014, 34(12):1718-1722.
- [15] 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.
- [16] 蒋毅弘, 钟久昌. 血管紧张素转换酶 2、氧化应激与高血压[J]. 中华高血压杂志, 2011, 19(6):518-520.
- [17] 刘子涵, 郑恩来, 张凤, 等. 血管紧张素转换酶 2 对心血管系统疾病影响的研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(6):1520-1522.
- [18] 张岩, 唐德志, 舒冰, 等. 基于肾素-血管紧张素系统评析新冠病毒致多脏器损伤作用及中药干预作用[J/OL]. 世界科学技术-中医药现代化, (2020-02-17). [2020-03-05]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/11.5699.R.20200216.1533.002.html>.
- [19] Zhao L, Fu Z. Roles of Host Immunity in Viral Myocarditis and Dilated Cardiomyopathy[J]. J Immunol Res, 2018, 2018:5301548.
- [20] Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2020. [Epub ahead of print]
- [21] 丛超, 郭义山, 王东. 病毒性心肌炎发病机制的研究进展[J]. 医学综述, 2017, 23(15):2948-2953.
- [22] Yuan J, Yu M, Lin QW, et al. Th17 cells contribute to viral replication in coxsackievirus B3-induced acute viral myocarditis[J]. J Immunol, 2010, 185(7):4004-4010.
- [23] 贾晓怡, 张晨美. 细胞因子在暴发性心肌炎中的作用[J]. 浙江医学, 2019, 41(6):614-617.
- [24] 陈蕾, 刘辉国, 刘威, 等. 2019 新型冠状病毒肺炎 29 例临床特征分析[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, (2020-02-06). [2020-03-05]. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1180104.htm>.
- [25] 何志旭, 周同甫, 廖清奎, 等. 炎性细胞因子及脂多糖诱导产生的一氧化氮对血管内皮细胞的损伤作用[J]. 中国病理生理杂志, 2001, 17(9):78-82, 115.
- [26] 刘必成, 高月明. “细胞因子风暴综合征”如何识别和处理[N]. 健康报, 2020-02-20(008).
- [27] 李洪, 刘桥义. 缺氧对心肌细胞核 DNA 的早期损伤作用[J]. 临床麻醉学杂志, 2000, 16(8):401-403.
- [28] Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, 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.
- [29] 张梅, 李闯. 新型冠状病毒肺炎与心血管疾病[J/OL]. 武警医学, (2020-02-17). [2020-03-05]. <https://kns.cnki.net/KCMS/detail/11.3002.R.20200217.1646.001.html>.

(收稿日期:2020-03-03)

(本文编辑:周三凤)