

新型冠状病毒感染相关心肌损伤研究进展

谢建华¹, 廖崇米¹, 黄海¹, 祝坤浩¹, 许胜胜¹, 刘剑雄^{1,2}

(1. 遵义医科大学, 贵州省遵义市 563003; 2. 遵义医科大学附属成都市第二人民医院心内科, 四川省成都市 610017)

[关键词] 新型冠状病毒; 2019 冠状病毒病; 心肌损伤

[摘要] 自新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染疫情流行以来,由于其传播速度快,致病力强,给公共卫生事业带来极大的压力。随着对新型冠状病毒的深入研究发现,SARS-CoV-2感染与心肌损伤密切相关。临床上对于新型冠状病毒造成的心肌损伤也越来越重视。本文就新型冠状病毒感染相关心肌损伤的可能发病机制、诊断及治疗作一综述,以期对合并心血管疾病的 SARS-CoV-2 感染者的治疗提供帮助。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of myocardial injury associated with novel coronavirus infection

XIE Jianhua¹, LIAO Chongmi¹, HUANG Hai¹, ZHU Kunhao¹, XU Shengsheng¹, LIU Jianxiong^{1,2}

(1. Zunyi Medical University, Zunyi, Guizhou 563003, China; 2. Department of Cardiology, The Second People's Hospital of Chengdu Affiliated to Zunyi Medical University, Chengdu, Sichuan 610017, China)

[KEY WORDS] SARS-CoV-2; COVID-19; myocardial injury

[ABSTRACT] Since the discovery of pneumonia infected by the new coronavirus (SARS-CoV-2), it has brought great pressure to China's public health cause. With the in-depth study of the new coronavirus, it was found that SARS-CoV-2 infection is closely related to myocardial injury in patients. More and more attention has been paid to the myocardial damage caused by the new coronavirus in clinic. This article reviews the possible pathogenesis, diagnosis, and treatment of myocardial injury associated with novel coronavirus infection, with a view to providing assistance to the treatment of SARS-CoV-2 infection in patients with cardiovascular disease.

世界卫生组织(WHO)已将新型冠状病毒(SARS-CoV-2)肺炎命名为2019冠状病毒病(coronavirus disease, COVID-19)。SARS-CoV-2传播迅速,患者多表现为普通型和轻型^[1]。随着感染人数的增加,患者临床资料的不断完善,越来越多的研究显示,SARS-CoV-2感染不仅表现为呼吸系统功能障碍,而且还可合并心血管系统损伤^[2]。当前COVID-19疫情是一场累及全球的重大公共卫生事件,已受到高度关注。本文综合现有对新型冠状病毒的研究报道,对新型冠状病毒肺炎相关心肌损伤的可能发病机制、诊断及治疗作一综述。

1 COVID-19 相关心肌损伤的定义及流行病学特征

目前对 COVID-19 相关心肌损伤还没有确切的

定义。根据《新型冠状病毒肺炎相关心肌损伤的临床管理专家建议》(第一版)^[3]指出,在疑似或确诊 COVID-19 患者中,血清学检查心肌损伤标志物肌钙蛋白 I(cardiactroponin I, cTnI)和肌钙蛋白 T(cardiactroponin T, cTnT)升高和(或)降低超过第 99 百分位上限,且无心肌缺血等证据,可伴脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)或 N 末端脑钠肽(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)水平升高可定义为 COVID-19 相关心肌损伤。但在临床工作中,对于不同的病人还需要排除其他原因的心肌损伤,做到具体问题具体分析。

目前 COVID-19 确诊患者是主要的传染源,无症状感染者也可能成为传染源。经呼吸道飞沫及密切接触是主要的传播途径,另外,在相对密闭的环境中,长时间暴露于高浓度气溶胶的情况下也可

[收稿日期] 2020-05-15

[修回日期] 2020-08-17

[基金项目] 四川省科技支撑计划(19PJ005)

[作者简介] 谢建华,硕士研究生,主要研究方向为冠心病介入治疗研究,E-mail 为 892342044@qq.com。通信作者刘剑雄,主任医师,硕士研究生导师,主要研究方向为冠心病介入治疗研究,E-mail 为 steven.ljx@vip.163.com。

能通过气溶胶传播,还应注意粪便与尿液污染环境造成气溶胶和接触传播。由目前的研究发现所有人群都普遍易感,Gao 等^[4]对 219 例确诊 COVID-19 患者研究发现,所有人群都容易感染 COVID-19,年龄较大的男性和患有合并症男性更容易成为严重病例,戴口罩可以预防大多数感染^[4]。

2 COVID-19 相关心肌损伤可能发病机制

COVID-19 造成心肌损伤目前还没有明确其发病机制,有研究显示造成心肌损伤的机制可能是病毒造成心肌微循环功能障碍、病毒通过血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 损伤心肌、氧供不足、细胞因子风暴以及抗 SARS-CoV-2 药物等引起(图 1)。

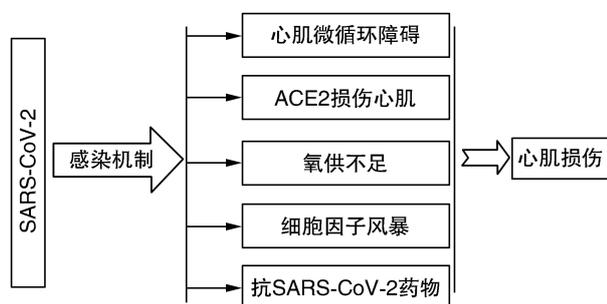


图 1. SARS-CoV-2 感染心肌损伤机制

Figure 1. The mechanism of myocardial injury caused by SARS-CoV-2 infection

2.1 心肌微循环障碍

最近有研究发现新型冠状病毒可以感染心肌周细胞,从而对心肌毛细血管内皮细胞 (endothelial cell, EC) 造成功能障碍,诱发心肌微循环功能障碍^[5]。欧洲心脏病协会指出,心肌缺血损害的原因不仅要考虑动脉粥样硬化导致的大血管阻塞,还应注意心肌微循环功能障碍,对于正常或接近正常的心脏大血管发生心肌缺血,最主要的原因可能是心肌微循环功能障碍^[6]。对心肌微循环功能障碍的认识有利于医务工作者对疾病进行危险分层,从而做出更好的治疗决策。但目前对于 SARS-CoV-2 感染心肌周细胞,导致心肌毛细血管 EC 功能障碍从而损伤心肌的有关研究较少,还需要进一步研究证实。

2.2 病毒通过 ACE2 损伤心肌

大量研究证明 ACE2 与肾素-血管紧张素-醛固酮系统 (renin angiotensin aldosterone system, RAAS)

有关,而血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 的不同表达与心血管疾病密切相关,例如高血压和心力衰竭等。与血管紧张素转换酶 (angiotensin converting enzyme, ACE) 有较高同源性的 ACE2 作为 Ang II 内源性调节酶之一,可将细胞外的 Ang I 和 Ang II 转化为 Ang-(1-7)^[7]。Zhong 等^[8]在小鼠心脏发现,ACE2 和 Ang-(1-7) 可以拮抗 Ang II 导致的心肌细胞肥大和心肌纤维化,这也证明缺乏 ACE2 和 Ang-(1-7) 的心脏心肌纤维化和心肌细胞病理性肥大的发生率增加。另外,小鼠中 ACE2 的靶向破坏会导致严重的心脏收缩功能障碍^[9]。Markus 等^[10]研究证明 SARS-CoV-2 是通过丝氨酸蛋白酶激活 S 刺突蛋白后直接与 ACE2 结合,从而破坏 ACE2,使体内 Ang II 含量增加,导致血管收缩,血压升高。而心肌存在大量 ACE2 受体, SARS-CoV-2 感染后可直接破坏心肌表面的 ACE2 受体,使心肌细胞肥大和纤维化,以及心室收缩功能发生障碍,最终导致心肌损伤^[11]。研究发现 ACE2 可以抵消 Ang II 的作用,在心脏和肾脏疾病的实验模型中证实,ACE2 有血管舒张、抑制细胞生长、抗血栓形成、抗炎和抗纤维化的作用^[12]。SARS-CoV-2 通过与 ACE2 结合,并破坏 ACE2,使血管收缩,血栓形成增加,炎症反应增强以及抗纤维化的作用减弱,可进一步加重心肌损害。已证实 ACE2 上调对急性肺损伤具有保护作用,并且 RAAS 抑制剂可以缓解动脉粥样硬化,改善心血管疾病^[13],而 SARS-CoV-2 可与 ACE2 结合并消耗 ACE2 受体,破坏 RAAS,导致心脏损伤甚至发生心肌梗死可能,但损伤机制还有待进一步研究。最后, SARS-CoV-2 病毒载量也是造成心肌中毒损伤的可能机制之一^[14]。

2.3 氧供不足

当 SARS-CoV-2 进入肺组织,引起大面积肺炎并破坏肺实质,减少肺泡通气量和换气量,形成顽固性低氧血症,可导致肺泡毛细血管痉挛以及肺动脉高压,进一步影响右心功能。心肌细胞对缺氧极其敏感,如心肌细胞长期在缺氧状态下会导致心肌变性坏死,加重心功能受损。发生组织缺氧后原有心血管疾病患者病情加重,心肌细胞缺血、缺氧可导致心肌坏死、心源性休克以及心力衰竭等^[15]。目前对于 COVID-19 患者氧供不足导致的心肌损伤机制研究较少,还需要进一步研究证实。

2.4 细胞因子风暴

SARS-CoV-2 可释放大量细胞因子对心肌细胞造成损伤,包括白细胞介素 (interleukin, IL)、干扰素 (interferon, IFN)、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis

factor, TNF) 等, 这些细胞因子广泛参与免疫应答及炎症调节等^[16]。Huang 等^[17]对 41 例 COVID-19 患者研究发现, 患者血清中 IL-2、IL-7、IL-10、GSCF、IP-10、MCP-1、MIP1A 和 TNF- α 等细胞因子含量升高, 其中有 5 例血清学检查提示高敏肌钙蛋白 I (hs-cTnI) 升高, 这提示 SARS-CoV-2 通过释放各类细胞因子损伤心肌细胞。另外, 在一项纳入 127 例 COVID-19 患者的研究中发现, 高水平的 IL-6、C 反应蛋白 (CRP) 和高血压是 COVID-19 患者的独立危险因素^[18], 这表明高血压患者感染 SARS-CoV-2 会增加心血管系统损伤风险, 但机制还需要进一步研究。Li 等^[19]对 56 例患儿进行研究, 其中 40 例为 2019-nCoV 肺炎患儿, 16 例为呼吸道合胞病毒 (respiratory syncytial virus, RSV) 感染肺炎患儿, 发现 2019-nCoV 肺炎患者 CD3⁺ 和 CD8⁺ 淋巴细胞计数更高, CD3⁺/CD8⁺ 淋巴细胞百分比更高, 而 CD19⁺ 淋巴细胞百分比比较低, 这说明 SARS-CoV-2 感染患儿免疫系统受到损伤。李国华等^[20]对 110 例 COVID-19 患者回顾性分析发现, 疾病严重程度不同的患者血清细胞因子 IL-6、IL-8 以及 CRP、PCT 水平也不同, 其中危重型患者水平最高, 重型患者其次, 轻型患者水平最低, 并证实多种炎症指标联合监测有利于预测 COVID-19 患者的严重程度。Deng 等^[21]对 112 例 COVID-19 患者研究发现, 有 42 例患者出现肌钙蛋白升高, 15 例患者出现肺动脉高压现象, 而超声心动图及心电图均未见异常。以上证据表明 SARS-CoV-2 感染可通过释放各类细胞因子损伤心肌, 但目前这方面研究甚少, 未来还需进一步研究。

2.5 抗 SARS-CoV-2 药物

在对 COVID-19 进行治疗时, 还应注意抗病毒药物对心肌造成损伤。研究发现, 抗病毒药物洛匹那韦及利托那韦等可增加患者血脂水平, 包括血甘油三酯和胆固醇浓度, 导致脂代谢紊乱, 加重有心血管基础疾病患者的病情。若与抗凝药物华法林等合用, 会增加出血风险^[15]。另外, 洛匹那韦及利托那韦抗病毒治疗时还可导致患者 PR 间期延长, 甚至可能发生 II 度或 III 度房室传导阻滞^[22], 有传导系统异常的患者在接受抗病毒治疗时应谨慎。既往研究证实干扰素在抗病毒治疗的同时也会造成心脏毒性反应, 从而损伤心肌。据《新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识》^[22], 羟氯喹抗病毒治疗与洋地黄制剂合用时可引起心脏传导阻滞, 包括窦房结抑制、心律失常, 严重者可发生阿-斯综合征。此外, 阿比多尔作为一种广谱非核苷类抗病毒药物, 在治疗 COVID-19 时可导致患者心动过缓。

3 COVID-19 相关心肌损伤的诊断

对于 COVID-19 相关心肌损伤的诊断目前还没有确切的标准, 临床症状也不具有特异性。症状包括胸痛、心悸、呼吸困难、严重的疲劳等。对于怀疑 SARS-CoV-2 感染相关心肌损伤患者应立即检测心肌损伤标志物, 如肌钙蛋白等升高和 (或) 降低超过第 99 百分位上限, 且排除其他导致心肌损伤的病因, 如急性冠状动脉综合征等, 可考虑诊断 COVID-19 相关心肌损伤, 心肌酶学升高和 (或) 心电图提示心肌缺血以及各类心律失常可作为诊断心肌损伤的重要线索^[3]。但应注意肌钙蛋白水平升高可反映其他严重疾病导致的心脏炎症反应, 而不一定是急性冠状动脉综合征, 临床工作中应注意鉴别。超声心动图提示新出现心脏结构和功能的改变, 可作为早期识别心肌损伤的依据。

4 COVID-19 相关心肌损伤的治疗

目前 COVID-19 相关心肌损伤患者没有特异性的治疗。Ulrich 等^[23]对 SARS-CoV-2 研究发现, CD147 是 SARS-CoV-2 入侵机体新途径, 该病毒可以与 CD147 淋巴细胞受体结合。因此干扰 CD147 的表达可能会抑制 SARS-CoV-2 的侵袭和传播。该研究证实阿奇霉素在降低住院患者病毒载量方面可能有益, 并且阿奇霉素可能会干扰 CD147 受体与配体相互作用, 但阿奇霉素在 COVID-19 治疗方面的研究较少, 还需要进一步研究证实。Jakovac 等^[24]表明大剂量维生素 D 也有抗 SARS-CoV-2 的作用, 从而保护相关心、肺等靶器官。Luo 等^[25]从药理学角度研究发现, 甘草甜素具有多种生物学功能, 在抗 SARS-CoV-2 具有非常大的应用价值。甘草甜素可以结合 ACE2 下调促炎细胞因子, 以及抑制细胞内活性氧, 并诱导细胞内 IFN 的产生, 从而具有对抗 SARS-CoV-2 的作用。可以认为甘草甜素是 COVID-19 治疗的潜在药物, 但目前对甘草甜素的研究不足, 还需要进一步研究。Maiese 等^[26]研究证实, 雷帕霉素 (Rapamycin) 在抗 SARS-CoV-2 中也具有较大的潜在价值, 该研究证实雷帕霉素可以与抗病毒治疗激酶 (AMPK) 结合, 并控制细胞损伤、炎症反应和氧化应激, 达到抗病毒的作用, 但应注意的是雷帕霉素还参与病毒粒子的复制和病毒粒子从细胞中的释放, 选择雷帕霉素治疗 COVID-19 应慎重。目前有关 COVID-19 的治疗研究较少, 未来还需要进一步研究。

另外, COVID-19 相关心肌损伤除积极抗病毒治疗外, 还应注意保护心肌, 应动态监测心电图变化以及心肌损伤标志物, 对于重症病例应严密监护, 包括出入量、心电监测、血氧饱和度、血压、心率等, 给予营养支持, 保证充足的热量供应, 并维持水电解质平衡, 必要时予以呼吸循环支持治疗, 防止和治疗相关并发症^[3]。

5 小结

研究显示合并心血管疾病包括高血压、冠心病、心力衰竭等患者感染 SARS-CoV-2 更容易发展成为重症病例, 增加患者死亡率。尽管目前对 COVID-19 相关心肌损伤还缺乏完整的认识, 但对已有的病例分析证实 SARS-CoV-2 可导致心肌损伤, 然而机制还不明确, 需要进一步研究。研究发现心脏作为 SARS-CoV-2 潜在攻击靶器官, 提示医务人员对有心血管基础疾病的患者感染 SARS-CoV-2 的病情应更加重视, 需尽早发现并及时处理, 避免病情向重型、危重型发展, 如若发现心肌损伤需及时予以相关心脏保护性治疗。虽然目前有关 COVID-19 相关心肌损伤的机制、诊断及治疗缺乏确切的标准, 但相信在不久的将来会不断完善。

[参考文献]

- [1] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 139-144.
- [2] 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.
- [3] 郭颖, 裴作为, 朱火兰, 等. 新型冠状病毒肺炎相关心肌损伤的临床管理专家建议(第一版)[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(4): 326-330.
- [4] GAO Q, HU Y, DAI Z, et al. The epidemiological characteristics of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in Jingmen, Hubei, China[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(23): e20605.
- [5] 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.
- [6] PADRO T, MANFRINI O, BUGIARDINI R, et al. ESC working group on coronary pathophysiology and microcirculation position paper on coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease[J]. *Cardiovasc Res*, 2020, 116(4): 741-755.
- [7] 施冰, 李俊峡. 新型冠状病毒肺炎与心肌损伤[J]. 中国循证心血管医学杂志, 2020, 12(2): 158-159.
- [8] ZHONG J, BASU R, GUO D, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 suppresses pathological hypertrophy, myocardial fibrosis, and cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2010, 122(7): 717-728.
- [9] CRACKOWER M A, SARA O R, OUDIT G Y, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function[J]. *Nature*, 2002, 417(6891): 822-828.
- [10] MARKUS H, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor[J]. *Cell*, 2020, 181(2): 271-280. e8.
- [11] GHEBLAWI M, WANG K, VIVEIROS A, et al. Angiotensin-converting enzyme 2: SARS-CoV-2 receptor and regulator of the renin-angiotensin system; celebrating the 20th anniversary of the discovery of ACE2[J]. *Circ Res*, 2020, 126(10): 1456-1474.
- [12] SIMOES E SILVA A C, TEIXEIRA M M. ACE inhibition, ACE2 and angiotensin-(1-7) axis in kidney and cardiac inflammation and fibrosis[J]. *Pharmacol Res*, 2016, 107: 154-162.
- [13] BUCKLEY L F, CHENG J, DESAI A. Cardiovascular pharmacology in the time of COVID-19; a focus on Angiotensin-Converting enzyme 2[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2020, 75(6): 526-529.
- [14] LIU Y, YAN L M, WAN L, et al. Viral dynamics in mild and severe cases of COVID-19[J]. *Lancet Infect Dis*, 2020, 20(6): 656-657.
- [15] 罗晶晶, 董念国, 史嘉玮. 新型冠状病毒感染相关心脏损害的机制探讨[J]. 临床心血管病杂志, 2020, 36(4): 307-310.
- [16] 吴小平, 王培利, 王承龙. 新型冠状病毒肺炎的心脏损害及对策探析[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(3): 275-278.
- [17] HUANG C, WANG Y, LI X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(1223): 497-506.
- [18] ZHU Z, CAI T, FAN L, et al. Clinical value of immune-inflammatory parameters to assess the severity of coronavirus disease 2019[J]. *Int J Infect Dis*, 2020, 95(20): 332-339.
- [19] LI H, CHEN K, LIU M, et al. The profile of peripheral blood lymphocyte subsets and serum cytokines in children with 2019 novel coronavirus pneumonia[J]. *J Infect*, 2020, 81(1): 115-120.
- [20] 李国华, 李玲, 何敏, 等. 多种炎症指标联合淋巴细胞亚群在 COVID-19 不同临床分型的临床诊断价值分析[J/OL]. 重庆医科大学学报, 2020, 45(7): 971-975.
- [21] DENG Q, HU B, ZHANG Y, et al. Suspected myocardial injury in patients with COVID-19: evidence from front-line clinical observation in Wuhan, China[J]. *Int J Cardiol*, 2020, 311(20): 116-121.
- [22] 张玉, 陈孝, 张毕奎, 等. 新型冠状病毒肺炎临床合理用药专家共识[J]. 中国医院药学杂志, 2020, 40(6): 593-605.
- [23] ULRICH H, PILLAT M M. CD147 as a target for COVID-19 treatment; suggested effects of azithromycin and stem cell engagement[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(3): 434-440.
- [24] JAKOVAC H. COVID-19 and vitamin D-Is there a Link and an opportunity for intervention? [J]. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 2020, 318(5): E589.
- [25] LUO P, LIU D, LI J. Pharmacological perspective: glycyrrhizin May be an efficacious therapeutic agent for COVID-19[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2020, 55(6): 105995.
- [26] MAIESE K. The mechanistic target of rapamycin (mTOR): novel considerations as an antiviral treatment[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2020, 17(3): 332-337.

(此文编辑 秦旭平)