

· 新型冠状病毒肺炎专题 ·

新型冠状病毒肺炎的心脏损害及对策探析

吴小平¹ 王培利² 王承龙²

自 2019 年 12 月新型冠状病毒肺炎 (corona virus disease 2019, COVID-19) 爆发以来, 疫情迅速在湖北局部爆发并在全国范围内蔓延, 且近期韩国、日本、伊朗、意大利、美国等国家确诊病例激增, 全球疫情防控形势空前严峻。COVID-19 不仅以肺为靶器官造成严重损害, 还可能引发心脏、肠道、肾脏等多脏器损害, 且部分重型、危重型伴新发心脏损害或既往慢性心血管疾病加重, 表现为乳酸脱氢酶、肌红蛋白、肌钙蛋白、炎症因子升高, 心肌细胞变性坏死, 进而引发多脏器衰竭^[1]。故笔者综合最新进展探讨新型冠状病毒 (2019 novel corona virus, 2019-nCoV) 对心脏的损害, 探明其机制, 并提出可行治疗措施。

1 COVID-19 的心脏损害

COVID-19 临床表现以发热、干咳、乏力为主, 少数伴随鼻塞、流涕、咽痛鼻咽部症状及腹泻胃肠道症状等。轻型、普通型患者表现为低热、轻度乏力, 重症、危重症患者发病一周后可出现呼吸困难、低氧血症, 病情迅速进展为急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、代谢性酸中毒、急性心脏损伤、多脏器衰竭等^[1]。

COVID-19 可加重原有心血管等慢性疾病, 甚至诱发新的更为严重的心脏损害, 并反过来加重 ARDS、休克、多脏器衰竭等导致死亡。部分 COVID-19 患者可出现心肌细胞变性、坏死, 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]。JAMA 发表的 138 例 COVID-19 住院患者病例报告显示, 46.4% 患者合并慢性基础疾病, 其中高血压病和其他心血管疾病分别占 31.2%、44.5%, 糖尿病占 10.1%; COVID-19 并发症除 ARDS 外, 还出现了心律不齐 (16.7%) 和急性心

脏损伤 (7.2%, 参照肌钙蛋白等心肌酶标志物的血清水平高于 99 个百分点的参考上限或心电图、超声心动图等判定心脏损伤) 等心血管并发症; 与非 ICU 患者比较, ICU 患者年龄更大 (66 岁 vs. 51 岁), 合并心血管等慢性基础疾病患者比例更高, 包括高血压病 (58.3% vs. 21.6%)、其他心血管疾病 (25.0% vs. 10.8%)、糖尿病 (22.2% vs. 5.9%) 和脑血管疾病 (16.7% vs. 1.0%)^[2]。另一项针对 99 例 COVID-19 住院患者的研究指出, 大多数患者的心肌酶谱异常, 76% 患者乳酸脱氢酶升高, 13% 患者肌酸激酶升高, 乳酸脱氢酶最高可达 20 740 U/L, 肌酸激酶最高可达 6 280 U/L, 这些异常表明 2019-nCoV 可能导致心脏损伤^[3]。

2 2019-nCoV 病原学与心脏损害机制

2.1 2019-nCoV 的结构 2019-nCoV 为继严重急性呼吸综合征冠状病毒 (severe acute respiratory syndrome corona virus, SARS-CoV)、中东呼吸综合征冠状病毒 (middle east respiratory syndrome corona virus, MERS-CoV) 后的又一新发现的 β 属冠状病毒, 其来源可能与穿山甲、蝙蝠等中间或天然宿主相关^[4]。冠状病毒包膜表面可见起吸附入侵作用的穗状突起刺突蛋白即 S 蛋白, S 蛋白分为受体结合亚基 S1 与膜融合亚基 S2 两个亚基, 其中 S1 通过与宿主表面受体结合附着, S2 则融合宿主细胞膜, 从而将病毒基因注入宿主内^[5]。2019-nCoV 为正股单链 RNA 病毒, 基因测序分析显示, 其与 SARS-CoV 核糖核苷酸测序吻合度为 86.9%, 有一定区别^[6]。但通过分析 2019-nCoV 与 SARS-CoV S 蛋白上的受体结合域 (receptor binding domain, RBD) 发现, 新型冠状病毒 S 蛋白和 SARS 冠状病毒 S 蛋白在 RBD 中具有几乎相同的 3D 结构, 尽管替换了五个重要的界面氨基酸残基中的四个, 新型冠状病毒 S 蛋白仍与人体血管紧张素转化酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 具有显著的结合亲和力^[7]。

2.2 2019-nCoV 心脏损害机制

2.2.1 下调 ACE2 表达 2019-nCoV 与

基金项目: 国家自然科学基金面上项目 (No. 81973681); 第四批全国中医 (临床、基础) 优秀人才研修项目 (No. 国中医药人教发 [2017] 24 号)

作者单位: 1. 中国中医科学院研究生院 (北京 100700); 2. 中国中医科学院西苑医院心血管病中心 (北京 100091)

通讯作者: 王培利, Tel: 010-62835903; E-mail: 191593690@qq.com

DOI: 10.7661/j. cjm. 20200305. 280

SARS-CoV 一样,可通过下调 ACE2 表达影响肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)调节路径,从而引发或加重心脏损害^[7]。RAS 是人体最为重要的体液调节系统之一,可调节人体血压、水电解质,维持人体内环境稳态,在心血管活动的调节中发挥举足轻重的作用。该调节路径主要通过两种轴通路相拮抗进行动态调节,从而维持人体正常生理功能。生理情况下,ACE-血管紧张素(angiotensin, Ang) II 轴与 ACE2-Ang(1-7)轴拮抗维持动态平衡,然而 COVID-19 患者由于 2019-nCoV 结合 ACE2, ACE2 表达下调,导致人体中 Ang(1-7)水平下降,扩血管、降血压、抗炎、抗增殖、抗纤维化、抗肺泡上皮细胞凋亡作用减弱,而 Ang II 水平异常升高,加剧缩血管、升血压、扩大炎症反应、促细胞凋亡和病原体增殖效应,造成新发心脏损害或加重原有慢性心血管疾病^[8]。

2.2.2 细胞因子风暴 细胞因子风暴是 COVID-19 患者由轻症转为重症、危重症的病理环节,引起肺、心脏等多脏器损害与衰竭。细胞因子是主要由免疫细胞合成、分泌的小分子蛋白质,包括白细胞介素(interleukin, IL)、干扰素(interferon, IFN)、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF),广泛参与免疫应答和炎症反应调节。当机体遭受 2019-nCoV 攻击造成严重感染时,体内免疫负反馈调节缺失和正反馈调节不断放大,免疫调节网络失衡,导致多种细胞因子急剧异常升高,引发更强烈的免疫反应^[9]。细胞因子风暴可加剧肺毛细血管内皮细胞及肺泡上皮细胞的弥漫性损伤,造成肺部大量渗出,并作用于血管内皮细胞等继而产生血小板聚集因子、前列腺素、白三烯,损伤动脉内膜,引起循环系统的心脏高排量与微循环低阻力,造成心肌细胞缺血缺氧坏死^[10-12]。

2.2.3 低氧血症等其他伴随症 2019-nCoV 导致的严重肺部感染可伴随顽固性的低氧血症,肺毛细血管持续痉挛可引起肺动脉高压,进而导致左心室射血障碍,同时心肌长期在缺氧环境下可发生心肌细胞损伤与坏死,加重心功能受损^[1]。此外,COVID-19 危重患者可能会因为长期卧床、营养不良、凝血功能异常引起栓塞等,也可对心脏产生不利影响。

3 COVID-19 合并心血管病及心脏损害的治疗策略

3.1 西医治疗策略 约 30% 的 COVID-19 确诊病例患有高血压病、冠心病等心血管疾病, 2019-nCoV 感染引起的系列异常变化会破坏冠状动脉斑块稳定,导致心血管急危重症风险增加;此外,急性心肌梗死的典型症状和表现可能被 COVID-19 掩盖,因此

COVID-19 疫情防控背景下的心血管病管理与应对成为重要命题^[13]。中华医学会心血管分会发布的专家共识提出“疫情第一、风险评估、首选保守、确保防护”的指导原则,建议根据 COVID-19 定点医院和非定点医院、确诊病例和非确诊病例对心血管急危重症患者进行分类管理^[14]。对于 COVID-19 合并急性 ST 段抬高型心肌梗死患者,建议首选第三代溶栓剂及优化药物治疗,尽可能避免介入、手术等有创治疗,防止职业暴露造成的交叉感染。对于极少数危及生命的急危重症、药物治疗无效的 COVID-19 急性心肌梗死患者,必须严格遵守:(1)市级以上行政部门审批;(2)采取三级防护措施;(3)具备满足负压及严格消毒条件的导管室;(4)围术期在负压 ICU 监护治疗等介入治疗准入要求方可手术。对于心力衰竭患者,以控制肺部感染为根本,防止心衰加重,严格监测心脏功能及出入量,并联合或交替使用多种利尿剂减少心脏负荷,必要时启用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)、连续肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)^[15]。对于 COVID-19 合并高血压病患者,轻型 COVID-19 建议停用血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂和利尿剂,改用钙通道阻滞剂,重症 COVID-19 患者可改为肾素抑制剂阿利吉仑或钙通道阻滞剂,从而避免引起 ACE2 水平升高而加速病毒入侵与复制^[16]。美国心脏学会指出,心血管病患者应在 COVID-19 疫情爆发期间严格遵照指南服用稳定斑块的药物如他汀类、 β 受体阻断剂等,从而降低心血管风险,同时根据个体差异调整用药^[17]。目前尚无抗病毒特效药物,磷酸氯喹或可通过干扰 ACE2 末端糖基化等机制阻止病毒感染^[18],但患有心脏疾病 COVID-19 患者禁用该药^[1]。采用吸氧、机械通气、液体复苏、血管活性药物等呼吸、循环支持可为危重病人抢救与生命支持发挥积极作用,从而改善心肌缺氧、降低炎症反应、延迟细胞因子风暴进而保护心脏^[1]。

3.2 中医治疗策略 目前针对 2019-nCoV 感染仍缺乏特效抗病毒药物,中医药治疗可发挥重要作用。COVID-19 属于中医学“瘟疫”范畴,《温疫论》指出:“瘟疫之为病,非风,非寒,非暑,非湿,乃天地间别有一种异气所感”^[19]。疫气致病,具有强烈的传染性,且病情变化急剧骤然,多发变证。COVID-19 中医病名为“寒湿疫”^[20],多位专家学者认为其为“湿毒疫”^[21-23],二者并不矛盾,其核心病性为湿,病位以肺为主,可累及心。

COVID-19 引起的肝脏损伤与寒湿疫中期、重症

期湿、毒、瘀、闭的病机相关。中期病邪由表入里,化热化燥,湿热内闭,入血致瘀,逆传心包。肺失宣肃则咳嗽,湿热困于胸中则胸闷气促,心神不主则烦躁谵语,气血两燔则或发斑疹,瘀血阻络、气营两伤故倦怠乏力、舌绛少苔或无苔、脉沉细数。治疗可侧重清热泻肺、气营两治、化瘀除湿,可选麻杏石甘汤、葶苈大枣泻肺汤、黄芩石膏汤、甘露消毒丹,配合血必净注射液、醒脑静注射液。重症期内闭而外脱,心阳离绝,湿、毒、瘀、热内闭可见呼吸困难、动辄气喘、神昏,心阳离决可见冷汗淋漓、四肢厥冷、气息声微、脉浮大无根。治疗可开窍、固脱,选安宫牛黄丸、四逆汤、生脉饮。此外,国家中医药管理局筛选出的 COVID-19 治疗方剂“清肺排毒汤”总体有效率达 90%,可有效缓解症状,防止病情加重^[24],并于 2 月 6 日发布《关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用“清肺排毒汤”的通知》^[25]。

3.3 中西医结合治疗策略 针对 COVID-19,现代医学以抗感染、对症及支持治疗为主,尚无特效治疗方法。中医学可通过汤剂、中成药、中药注射剂及其他非药物疗法辨证施治,发挥整体调节、增强自身抗病和康复能力的作用,可快速改善咳嗽、乏力、心悸等症状,有效减少轻型和普通型向重型、重型向危重型发展。有研究表明中西医结合治疗组普通型转重型率为 5.9%,优于单纯西医治疗组的 33.3% ($P<0.05$),以中医药为主的中西医结合治疗能防止重症、危重症患者病情恶化,防止心脏等多脏器损害与衰竭^[26]。相关病例报告显示,运用中西医结合治疗 COVID-19 可取得较好疗效^[27]。另一项病例报告显示,对于病毒复燃或二次感染患者,单独运用西药疗效不明显,而运用中西医结合治疗后,症状明显好转,未进展成为重症患者^[28]。

目前中医药治疗 COVID-19 有显著的整体改善作用,但其改善心脏损伤的机制尚不清楚,中医药治疗可能通过降低炎症因子、抑制细胞因子风暴、减少氧化应激-自由基堆积和细胞凋亡、调节机体免疫功能等多个靶点、多个调节通道协同发挥效用^[29],中西医结合可为 COVID-19 心脏损害等危重症救治提供有力支持。

4 结语

COVID-19 相关发病机制尚不十分明确,在积极研发特效抗病毒药物及疫苗的同时,应重视 COVID-19 引发的心脏损害,遵循专家共识积极抢救 ACS、心衰等急危重症心血管病,发挥中西医协同效用。

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.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]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>, 2020-03-04.

- [2] Wang D, Hu B, Hu C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J/OL]. JAMA, 2020, doi: 10.1001/jama.2020.1585.
- [3] Chen NS, 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.
- [4] 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.
- [5] Li F. Structure, function, and evolution of coronavirus spike proteins[J]. Annu Rev Virol, 2016, 3(1): 237-261.
- [6] 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.
- [7] Xu X, Chen P, Wang J, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission[J/OL]. Sci China Life Sci, 2020, doi: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [8] 欧会林, 李兰娟. 肾素血管紧张素系统在新发呼吸系统传染病中的研究进展[J]. 现代实用医学, 2019, 31(1): 1-3.
- [9] 张竞文, 胡欣, 金鹏飞. 新型冠状病毒引起的细胞因子风暴及其药物治疗[J/OL]. 中国药理学杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20200225.1052.002.html>.
- [10] Shinya K, Gao Y, Cilloniz C, et al. Integrated clinical, pathologic, virologic, and transcriptomic analysis of H5N1 influenza virus-induced viral pneumonia in the rhesus macaque[J]. J Virol, 2012, 86(11): 6055-6066.
- [11] 邱海波, 周韶霞主编. 多器官功能障碍综合征现代治疗[M]. 北京: 人民军医出版社, 2001: 116.
- [12] 吴彪, 王春友. SIRS 患者炎症因子变化与病情相关性的研究[J]. 中华现代普通外科展, 2011, 14(6): 501-502.
- [13] Huang CL, Wang YM, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. Lancet, 2020, 395

- (10223): 497-506.
- [14] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 新型冠状病毒肺炎疫情防控期间心血管急危重症患者临床处理原则的专家共识[J/OL]. 中华心血管病杂志, 2020, doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2020.03.000.
- [15] 中国医师协会心脏重症专业委员会. 新型冠状病毒肺炎合并心功能不全诊治专家建议[J/OL]. 中华医学杂志, 2020, doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20200229-00513.
- [16] 刘力生. 新型冠状病毒肺炎患者的血压管理建议[EB/OL]. <https://www.dxy.cn/bbs/newweb/pc/post/42742208>, 2020-02-08.
- [17] American College of Cardiology. ACC clinical bulletin cardiac implications of novel Wuhan coronavirus (COVID-19)[EB/OL]. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/13/12/42/acc-clinical-bulletin-focuses-on-cardiac-implications-of-coronavirus-SARS-CoV-2>, 2020-02-13.
- [18] Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread[J]. Virol J, 2005, 2: 69.
- [19] 明·吴有性. 瘟疫论[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 12.
- [20] 仝小林, 李修洋, 赵林华, 等. 从“寒湿疫”角度探讨新型冠状病毒肺炎(COVID-19)的中医药防治策略[J/OL]. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200217.2034.006.html>.
- [21] 何威华, 丁念, 郑承红, 等. 从湿毒疫论治新型冠状病毒肺炎医案探析[J/OL]. 南京中医药大学学报, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/32.1247.R.20200227.1957.002.html>.
- [22] 陈瑞, 罗亚萍, 徐勋华等. 基于武汉地区 52 例新型冠状病毒肺炎的中医证治初探及典型病案分析[J/OL]. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200220.1443.002.html>.
- [23] 王玉光, 齐文升, 马家驹, 等. 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)肺炎中医临床特征与辨证治疗初探[J/OL]. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200129.1258.002.html>.
- [24] 国家中医药管理局. 中医药有效方剂筛选研究取得阶段性进展[EB/OL]. <https://mp.weixin.qq.com/s/GLStx8XiB78tKvOcLDeRuw>, 2020-02-06.
- [25] 国家卫生健康委员会办公厅, 国家中医药管理局办公室. 关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用“清肺排毒汤”的通知[EB/OL]. https://mp.weixin.qq.com/s/PceHDFnRf8_T5g0_Jn-PF6A, 2020-02-07.
- [26] 夏文广, 安长青, 郑婵娟, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎 34 例临床研究[J/OL]. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200217.1502.004.html>.
- [27] 何钦, 叶旭星, 徐斌. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎验案 2 则[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(3): 378-379.
- [28] 董浩旭, 陈广, 陈琢, 等. 中西医结合治疗新型冠状病毒肺炎好转后加重患者 1 例[J]. 中国中西医结合杂志, 2020, 40(3): 374-377.
- [29] 张岩, 唐德志, 舒冰, 等. 基于文献探讨中药干预新型冠状病毒肺炎作用机制[J/OL]. 中医杂志, 2020, <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2166.R.20200224.0938.002.html>.

(收稿: 2020-03-03 在线: 2020-03-09)

责任编辑: 邱禹