



(OSID码)

• COVID-19 专栏 •

新型冠状病毒肺炎患者并发心肌损伤：直接损伤还是间接损伤？

齐晓雯¹，杨志明²

【摘要】 新型冠状病毒肺炎（COVID-19）已处于全球大流行状态，给全球公共卫生事业带来极大挑战。COVID-19 多以肺部受累为主，但除肺脏以外其他脏器损伤也极其常见，尤其是心肌损伤。研究发现，并发心肌损伤的 COVID-19 患者死亡率较高。因此，研究 COVID-19 患者心肌损伤的发病机制对早发现、早诊治、降低病死率意义重大。目前，对于心肌损伤的机制究竟是严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒 2（SARS-CoV-2）直接导致还是间接导致，众说纷纭。本文从 COVID-19 发病机制、心肌损伤发生及其致病机制三个方面进行阐述，以期对 COVID-19 并发心肌损伤患者的早期诊断及治疗提供理论依据。

【关键词】 新型冠状病毒肺炎；严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒 2；心肌损伤；血管紧张素转换酶 2

【中图分类号】 R 563.19 **【文献标识码】** A DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.12.001

齐晓雯，杨志明. 新型冠状病毒肺炎患者并发心肌损伤：直接损伤还是间接损伤？[J]. 实用心脑血管病杂志，2020，28（12）：1-4. [www.syxnf.net]

QI X W, YANG Z M. COVID-19 complicated with myocardial injury: direct injury or indirect injury? [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28（12）：1-4.

COVID-19 Complicated with Myocardial Injury: Direct Injury or Indirect Injury? QI Xiaowen¹, YANG Zhiming²

1. Shanxi Medical University Graduate School, Taiyuan 030000, China

2. Department of Cardiology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, China

Corresponding author: YANG Zhiming, E-mail: Zhimingyang800@sina.com

【Abstract】 COVID-19 has been in the state of global pandemic, which brings great challenge to the global public health cause. Lung involvement is the main cause of COVID-19, but other organ damage except lung is also very common, especially myocardial damage. The study found that the mortality rate of COVID-19 patients with myocardial injury increased significantly. Therefore, the study of the mechanism of myocardial injury in patients with COVID-19 is of great benefit to early detection, early diagnosis, early treatment of myocardial injury and saving the lives of patients. At present, it is controversial whether the mechanism of myocardial damage is directly or indirectly induced by SARS-CoV-2. This paper introduced the mechanism of COVID-19 and myocardial injury of patients, in order to provide theoretical basis for early diagnosis and treatment of COVID-19 complicated with myocardial injury.

【Key words】 COVID-19; SARS-CoV-2; Myocardial injury; Angiotensin converting enzyme 2

自 2019 年 12 月新型冠状病毒肺炎（coronavirus disease 2019, COVID-19）暴发以来，截至 2020-09-24，世界卫生组织（World Health Organization, WHO）公布全球 COVID-19 累计确诊病例 31 807 159 例，死亡病例 972 596 例^[1]。目前 COVID-19 已进入全球大流行状态。

《新型冠状病毒肺炎诊疗方案（试行第七版）》指出，部分危重型 COVID-19 患者肌钙蛋白水平升高^[2]。尸体心脏解剖结果显示，COVID-19 死亡患者心包腔内有中等量淡黄色的清亮液体，心外膜轻度水肿，心肌切面呈灰红色鱼肉状^[3]。研究表明，合并心肌损伤的 COVID-19 患者死亡风险增加^[4]，

可见部分严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒 2（severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2）感染患者会并发心肌损伤，进而增加死亡率。因此，了解 COVID-19 患者心肌损伤的发病机制及早发现、早诊断、早治疗对降低患者死亡率具有积极意义。本文就 COVID-19 患者 SARS-CoV-2 感染机制入手，了解其所造成的心肌损伤及机制，并对 SARS-CoV-2 所致的直接或间接心肌损伤进行探讨，对临床诊断及治疗具有积极意义。

1 SARS-CoV-2 感染

SARS-CoV-2 是 β 冠状病毒属的另一个分支。与严重急性呼吸窘迫综合征冠状病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV）不同，SARS-CoV-2 是一种具有包膜的单链 RNA 病毒^[5]。研究表明，SARS-CoV-2 可通过肺

1.030000 山西省太原市，山西医科大学研究生院

2.030000 山西省太原市，山西医科大学第二医院心内科

通信作者：杨志明，E-mail: Zhimingyang800@sina.com

内一小群肺泡Ⅱ型上皮细胞 (alveolar epithelial type II cell, AT2) 表面的血管紧张素转换酶 2 (angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 而侵入人体^[6], 还可导致 AT2 中涉及病毒复制、装配和调节生命周期的基因表达水平明显升高^[7], 进而促进病毒生长、增殖及疾病的发生、发展。

2 COVID-19 患者并发心肌损伤

有研究表明, 多数危重型 COVID-19 患者并发心血管疾病, 即急性心血管综合征 (acute cardiovascular syndrome, ACS), 主要表现为急性心肌损伤、室性心律失常及血流动力学不稳定等^[8]。另有研究表明, COVID-19 并发急性心肌损伤患者主要表现为超敏肌钙蛋白 I (hs-cTnI) 水平升高, 心电图 ST 段明显抬高或压低, 但冠状动脉造影检查显示无罪犯血管^[9-10]。一项对 52 例危重型 COVID-19 患者的临床研究表明, 29% 的患者并发急性心肌损伤 (hs-cTnI > 28 ng/L)^[11]; 另一项对 191 例住院患者的临床研究表明, 59% 的 COVID-19 合并急性心肌损伤患者出现死亡^[4]。可见, COVID-19 尤其是危重型 COVID-19 患者易并发急性心肌损伤, 而心肌损伤又会增加患者死亡率。因此, 了解 COVID-19 患者心肌损伤的发病机制及早发现、早治疗对挽救患者生命意义重大。关于 SARS-CoV-2 所致的直接或间接心肌损伤讨论如下。

2.1 COVID-19 患者并发直接心肌损伤机制的研究进展及争议

SARS-CoV-2 可经由肺部一小部分 AT2 表面的 ACE2 侵入人体, 而 ACE2 在心肌中呈高表达^[12]。因此推测 COVID-19 患者并发的心肌损伤是 SARS-CoV-2 经由心肌细胞表面的 ACE2 侵入心脏直接损伤心肌所致。

DENG 等^[13]对 112 例 COVID-19 患者的研究结果表明, 多数患者入院时 hs-cTnI 水平处于参考范围内, 但 37.5% 患者住院期间 hs-cTnI 水平升高, 尤其是死亡患者, 但患者超声心动图和心电图均未见典型心肌炎征象。XU 等^[14]对 1 例 COVID-19 死亡患者心脏解剖结果显示, 心肌组织未见明显变化, 心肌间质中有少量单核细胞炎症浸润, 但无实质心肌损伤。根据上述研究结果推测 SARS-CoV-2 可能不会直接损伤心肌, 而 COVID-19 患者 hs-cTnI 水平升高可能是由于 SARS-CoV-2 对心肌造成间接感染所致。故笔者认为, COVID-19 患者并发心肌损伤可能与系统性损伤有关。EVANS 等^[15]研究表明, 周细胞作为 SARS-CoV-2 感染的直接靶点, 可能在微血管功能障碍和凝血障碍中起关键作用, 而微血栓形成又可直接影响心肌灌注。但 COVID-19 所致的心肌内皮功能障碍和损伤主要是由 SARS-CoV-2 直接感染内皮细胞还是由细胞因子、白细胞介导的间接旁路损伤所致目前尚无定论。

2.2 COVID-19 患者并发间接心肌损伤机制的研究进展

2.2.1 ACE2 介导的心脏保护机制失衡

ACE2 是肾素-血管紧张素系统 (renin angiotensin system, RAS) 的重要组成部分, 对心血管功能调节具有重要作用。ACE2 可切割血管紧张素 II (angiotensin II, Ang II) 并将其转换为血管紧张素 1-7 [angiotensin (1-7), Ang-(1-7)], 进而与 Mas 受体结合并发挥舒张血管、抗炎、抗凋亡、抗纤维化、抗肥大、抗氧化应激等作用, 此外还可拮抗 Ang II 的有害作用^[16]。SARS-CoV-2 虽不能直接经心肌细胞表面的 ACE2 进入心脏而直接

损伤心肌, 但其可导致 ACE2 的内化和失去外部 ACE2 的催化作用^[17]。因此, ACE2 的下调和随后 Ang II 的增加及 Ang-(1-7) 的减少可能会共同导致心肌损伤^[18-19]。

2.2.2 炎症反应与细胞因子风暴

除 ACE2 的保护机制失衡外, COVID-19 并发心肌损伤机制的推测主要集中在过度炎症反应和细胞因子风暴两方面^[4]。研究表明, COVID-19 患者机体会释放大量的炎症因子, 进而产生细胞因子风暴, 即引发过度炎症反应, 致使炎症标志物如 C 反应蛋白、D-二聚体、铁蛋白、白介素 6 等水平升高, 这与 COVID-19 患者并发心肌损伤及其死亡率增加有关^[8, 20-21]。另有研究表明, COVID-19 患者并发心肌损伤的机制可能是由于循环细胞因子升高激活了微血管内皮, 引起冠状动脉微血管功能障碍, 进而造成心肌缺血和损伤^[22], 另外, 全身炎症还可进一步促进组织内巨噬细胞和白细胞黏附分子在内皮细胞中的表达, 增加其被破坏的风险, 进而引发急性冠脉综合征^[23]。同时, 由 SARS-CoV-2 感染所导致的免疫反应可大量消耗 CD4⁺ 和 CD8⁺ T 淋巴细胞, 而这两种 T 淋巴细胞的无效激活有利于病毒的持久性传播, 从而进一步触发巨噬细胞活化和细胞因子释放, 且持续的炎症反应可导致蛋白酶体功能障碍和泛素化蛋白积累, 同时破坏基质金属蛋白酶和内源性抑制物间的平衡, 进而导致心功能障碍。

2.2.3 NADPH 氧化酶 2 (NOX2) 致心肌损伤作用

ACE2 是一种膜结合的氨基肽酶, 在肺和心肌组织中呈高表达, 作为 SARS-CoV-2 的功能受体可诱导 COVID-19 患者并发肺部感染。ACE2 水平下调, Ang II 降解受损可激活 NOX2, 因此 SARS-CoV-2 下调 ACE2 可能是氧化应激的潜在触发因素^[24]。NADPH 氧化酶 (NOXs) 是血管区活性氧的主要来源之一。在 NOX 亚型中, NOX2 在许多细胞类型中广泛表达, 如心肌细胞、内皮细胞和血管平滑肌细胞, 证实了其在血管病理生理学中的关键作用。研究表明, 激活 NOX2 并过度产生 NOX2 衍生活性氧可促进血管和心肌损伤^[24]。CANGEMI 等^[24]发现血清 NOX2 在肌钙蛋白升高的患者中升高, 表明氧化应激与心肌损伤间存在潜在的相互作用, 并提出在肺炎中, 心肌损伤可能是由 NOX2 上调介导的, 故通过阻断 NOX2 可减少应激引起的心血管损伤。

2.2.4 心脏氧供需失衡

心肌损伤可能是心肌供氧与需求失衡所致。严重的呼吸系统并发症及缺氧是 COVID-19 患者的常见表现。心肌氧供不应求的原因可能为: (1) 肺通气、换气功能障碍: 一项 Meta 分析结果显示, COVID-19 患者胸部 X 线检查显示双侧肺呈磨玻璃样混浊^[25], 该类患者会出现肺通气、换气功能障碍, 导致严重缺氧, 而低氧血症可通过影响线粒体功能而导致机体能量代谢障碍, 进而引发心肌损伤^[26-27]。(2) 低血压: 脓毒症和细胞因子风暴导致外周循环障碍, 出现低血压、休克, 进而导致心肌缺氧程度加重^[28]。(3) 心脏需氧量增加: 全身感染、发热增加了外周组织和终末器官的代谢需求, 导致心肌细胞代谢需求增加, 而此时一般并存心动过速, 心脏舒张期缩短、灌注时间减少, 心肌供氧发生

障碍,进一步导致心肌损伤^[29]。

3 小结与展望

综上所述,COVID-19患者并发的心肌损伤更可能是间接损伤所致,其机制可能是通过下调ACE2、激发全身炎症反应及氧化应激反应、心肌氧供需失衡等多个方面导致。COVID-19并发心肌损伤给患者带来巨大的经济损失和健康损伤,鉴于目前心肌损伤的机制尚不明确,今后还需进一步深入探索,以为预防心肌损伤、早期诊治心肌损伤、挽救患者生命做出积极贡献。

作者贡献:齐晓雯进行文章的构思与设计、可行性分析,文献/资料收集与整理,论文撰写及英文的修订;齐晓雯、杨志明进行论文的修订,负责文章的质量控制及审校,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

- [1] World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19) pandemic [EB/OL]. (2020-09-24) [2020-10-20]. <http://www.who.int>.
- [2] 国家卫生健康委,国家中医药管理局.新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. (2020-03-04) [2020-10-20]. <http://www.nhc.gov.cn>.
- [3] 刘茜,王荣帅,屈国强,等.新型冠状病毒肺炎死亡尸体系统解剖大体观察报告[J].法医学杂志,2020,36(1):21-23. DOI: 10.12116/j.issn.1004-5619.2020.01.005.
- [4] ZHOU F, 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(10229): 1054-1062. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30566-3.
- [5] LU R J, 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [6] XU X T, CHEN P, WANG J F, et al. Evolution of the novel coronavirus from the ongoing Wuhan outbreak and modeling of its spike protein for risk of human transmission [J]. Sci China Life Sci, 2020, 63(3): 457-460. DOI: 10.1007/s11427-020-1637-5.
- [7] ZHAO Y, ZHAO Z X, WANG Y J, et al. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCoV [J]. BioRxiv, 2020. DOI: 10.1101/2020.01.26.919985.
- [8] HUANG C L, WANG Y M, LI X W, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China [J]. Lancet, 2020, 395(10223): 497-506. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30183-5.
- [9] INCIARDI R M, LUPI L, ZACCONE G, et al. Cardiac involvement in a patient with coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. JAMA Cardiol, 2020, 5(7): 819-824. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1096.
- [10] WOOD S. COVID-19 and the heart: insights from the front lines [EB/OL]. (2020-03-22) [2020-10-20]. <https://www.tctmd.com/news/covid-19-and-heart-insights-front-lines>.
- [11] YANG X B, YU Y, XU J Q, et al. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(5): 475-481. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30079-5.
- [12] LI M Y, LI L, ZHANG Y, et al. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues [J]. Infect Dis Poverty, 2020, 9(1): 45. DOI: 10.1186/s40249-020-00662-x.
- [13] 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: 116-121. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.03.087.
- [14] XU Z, SHI L, WANG Y J, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome [J]. Lancet Respir Med, 2020, 8(4): 420-422. DOI: 10.1016/S2213-2600(20)30076-X.
- [15] EVANS P C, ED R G, MASON J C, et al. Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for atherosclerosis and vascular biology, and the ESC council of basic cardiovascular science [J]. Cardiovasc Res, 2020. DOI: 10.1093/cvr/cvaa230.
- [16] PATEL V B, ZHONG J C, GRANT M B, et al. Role of the ACE2/angiotensin 1-7 axis of the renin-angiotensin system in heart failure [J]. Circ Res, 2016, 118: 1313-1326. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.116.307708.
- [17] ALIFANO M, ALIFANO P, FORGEZ P, et al. Renin-angiotensin system at the heart of COVID-19 pandemic [J]. Biochimie, 2020, 174: 30-33. DOI: 10.1016/j.biochi.2020.04.008.
- [18] SOUTH A M, DIZ D I, CHAPPELL M C. COVID-19, ACE2, and the cardiovascular consequences [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2020, 318(5): H1084-H1090. DOI: 10.1152/ajpheart.00217.2020.
- [19] GUO J, HUANG Z, LIN L, et al. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) and cardiovascular disease: a viewpoint on the potential influence of angiotensin-converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor blockers on onset and severity of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 infection [J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(7): e016219. DOI: 10.1161/JAHA.120.016219.
- [20] SHI S B, QIN M, SHEN B, et al. Association of cardiac injury with mortality in hospitalized patients with COVID-19 in Wuhan, China [J]. JAMA Cardiol, 2020, 5(7): 802-810. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
- [21] 宋辉,柏涛,石嘉恒,等.多个炎症指标对新型冠状病毒肺炎患者预后的预测价值研究[J].实用心脑血管病杂志,2020,28(6):13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.06.003.
- SONG H, BAI T, SHI J H, et al. Predictive value of multiple

- inflammatory indexes on the prognosis of patients with corona virus disease 2019 [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (6): 13-16. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.06.003.
- [22] LIBBY P. The heart in COVID-19: primary target or secondary bystander [J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5 (5): 537-542. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.04.001.
- [23] BONOW R O, FONAROW G C, O' GARA P T, et al. Association of coronavirus disease 2019 (COVID-19) with myocardial injury and mortality [J]. JAMA Cardiol, 2020, 5 (7): 751-753. DOI: 10.1001/jamacardio.2020.1105.
- [24] CANGEMI R, CALVIERI C, BUCCI T, et al. Is NOX2 upregulation implicated in myocardial injury in patients with pneumonia? [J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20 (18): 2949-2954. DOI: 10.1089/ars.2013.5766.
- [25] RODRIGUEZ-MORALES A J, CARDONA-OSPINA J A, GUTIÉRREZ-OCAMPO E, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: a systematic review and meta-analysis [J]. Travel Med Infect Dis, 2020, 34: 101623. DOI: 10.1016/j.tmaid.2020.101623.
- [26] ELTZSCHIG H K, CARMELIET P. Hypoxia and inflammation [J]. N Engl J Med, 2011, 364 (7): 656-665. DOI: 10.1056/NEJMra0910283.
- [27] 贾硕, 程功. 新型冠状病毒肺炎患者心脏损伤机制及表现研究进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2020, 28 (8): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.001.
- JIA S, CHENG G. Research progress on the mechanism and manifestation of cardiac injury in COVID-19 patients [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2020, 28 (8): 1-5. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2020.08.001.
- [28] LIBBY P. The heart in COVID19: primary target or secondary bystander? [J]. JACC Basic Transl Sci, 2020, 5 (5): 537-542. DOI: 10.1016/j.jacbs.2020.04.001.
- [29] MUSER D M, ABERS M S, CORRALES-MEDINA V F. Acute infection and myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2019, 380 (2): 171-176. DOI: 10.1056/NEJMra1808137.
- (收稿日期: 2020-10-10; 修回日期: 2020-11-12)
(本文编辑: 李越娜)

· 指南 · 共识 · 标准 ·

《2020年美国心脏协会心肺复苏及心血管急救指南》十大亮点

- 1、再次强调非专业施救者尽早启动心肺复苏 (CPR) 的重要性。
- 2、重点突出肾上腺素早期给药: 肾上腺素可提高自主循环恢复 (ROSC) 和生存率。
- 3、实时视听反馈: 按压深度和回弹音频反馈可使院内心脏骤停 (IHCA) 出院生存率提高 25%。
- 4、CPR 质量的生理监测: 可行情况下使用动脉血压或呼气末二氧化碳分压 (ETCO₂) 等生理参数来监测和优化 CPR 质量。
- 5、不支持双重连续除颤: 尚未确定双重连续除颤对顽固性可电击心律的有用性。
- 6、静脉通路优先于骨内通路。
- 7、心脏骤停恢复自主循环后救治和神经预测: 再次确认了《2015年美国心脏协会心血管救治与复苏指南更新》中有关低血压治疗、进行氧浓度调整以避免低氧血症和高氧血症、癫痫发作的检测和治疗以及目标体温管理的建议。
- 8、康复期间的治疗和支持。
- 9、施救者分析总结。
- 10、孕妇心脏骤停: 孕妇患者更易发生缺氧, 在孕妇心脏骤停复苏期间应优先考虑氧合和气道管理; 由于可能干扰孕产妇复苏, 在孕妇心脏骤停期间不应进行胎儿监测; 建议对心脏骤停复苏后仍然昏迷的孕妇进行目标体温管理; 对孕期患者进行目标体温管理期间, 建议连续监测胎儿是否存在并发心动过缓的可能性。

(来源: https://www.sohu.com/a/428237624_456062)