DOI:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.02.013

# 新型冠状病毒肺炎相关心肌损伤研究进展

仲媛媛[1&]　Abdul Rehman[2&]　田　超[1]　综述　　宋秉春[3]　张金国[3△]　审核

([1] 济宁医学院临床医学院,济宁 272013;[2] 济宁医学院国际教育学院,济宁 272067;[3] 济宁医学院附属医院,济宁 272029)

**摘　要**　新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病原体是一种被命名为 SARS-CoV-2 的新型冠状病毒,具有较高的传染性和致病性。SARS-CoV-2 感染者除典型呼吸系统表现外,可出现心悸、胸闷等症状及心电图、心肌酶谱、心功能等改变。SARS-CoV-2 直接感染心肌、介导 ACE2 下调、引起细胞因子风暴等因素可能参与心肌损伤。本文基于目前对 SARS-CoV-2 感染患者的病例资料和最新研究报道,对 COVID-19 相关心肌损伤可能机制、临床表现、诊断及治疗进展做一综述。

**关键词**　新型冠状病毒肺炎;心肌损伤;血管紧张素转化酶 2;细胞因子风暴

**中图分类号**:R541.9　　**文献标识码**:B　　**文章编号**:1000-9760(2020)04-127-05

## Research progress of COVID-19 related myocardial injury

*ZHONG Yuanyuan*[1&], *Abdul Rehman*[2&], *TIAN Chao*[1], *SONG Bingchun*[3], *ZHANG Jinguo*[3△]

([1] *School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining* 272013, *China*;
[2] *School of International Education, Jining Medical University, Jining* 272067, *China*;
[3] *Affiliated Hospital of Jining Medical University, Jining* 272029, *China*)

**Abstract**: The pathogen of the novel coronavirus pneumonia (COVID-19) is a novel coronavirus named SARS-CoV-2. It is highly infectious and pathogenic. In addition to respiratory manifestations, a considerable number of people who have been infected with SARS-CoV-2 have other changes, such as palpations, chest tightness, and changes in electrocardiogram, myocardial enzyme spectrum and cardiac function, etc. Factors that may be involved in the damage of myocardium including direct damage to the myocardium by viruses, which mediates the downregulation of ACE2 and cytokine storm. This article reviews the possible mechanisms, clinical manifestations, clinical symptoms, diagnosis, and treatment of COVID-19 related myocardial injury based on current case data and latest research on patients with SARS-CoV-2 infection.

**Keywords**: COVID-19; Myocardial injury; Angiotensin converting enzyme 2; Cytokine storm

2019 年 12 月底,湖北省武汉市出现不明原因新型冠状病毒肺炎病例,随后疫情在国内其他地区陆续出现,同时其他国家也相继出现了该病的流行。世界卫生组织(WHO)将新型冠状病毒肺炎命名为 COVID-19[1],并在 2020 年 3 月 11 日宣布新冠肺炎疫情已具“大流行”(pandemic)特征。新型冠状病毒(SARS-CoV-2)感染患者除出现呼吸道感染症状外,严重时可发生急性心肌损伤、休克、多器官功能衰竭甚至死亡[2]。原有基础心血管疾病的存在加大了 COVID-19 患者的救治难度,SARS-CoV-2 引发的心肌损伤进一步加速了病情进展,因此,对 COVID-19 合并心肌损伤应给予高度重视。

## 1　COVID-19 与心肌损伤

### 1.1　SARS-CoV-2

冠状病毒是一种非分段阳性 RNA 病毒,属于冠状病毒科[3]。SARS-CoV-2 属于 β 属的冠状病毒,有包膜,颗粒呈圆形或椭圆形,常为多形性,直

△[通信作者]张金国,E-mail:zhangjinguo@mail.jnmc.edu.cn
& 前两名作者对此篇文章贡献相同,为并列第一作者
作者 Abdul Rehman 来自巴基斯坦

径 60~140nm[4]。SARS-CoV-2 成为继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)后第 3 种能引起人类致死性肺炎的冠状病毒。Sun 等[5]对 5 万余例 COVID-19 患者病例资料的 Meta 分析发现,感染病例中严重病例占 18.1%。

### 1.2　COVID-19 与心肌损伤

SARS-CoV-2 不仅以肺部作为靶器官引起严重呼吸窘迫综合征,还会引起 COVID-19 相关心肌损伤[6]。Huang 等[3]对截至 2020 年 1 月 2 日确诊的 41 例 COVID-19 患者统计中,发现病毒所致的急性心肌损伤有 5 例(12%)。武汉大学中南医院统计的 138 例 COVID-19 患者中,7.2%患者出现了肌钙蛋白升高,即出现心肌损伤表现[7]。据武汉大学人民医院统计,截至 2020 年 2 月 11 日,COVID-19 死亡病例中患心血管疾病占 16.5%;与无心肌损伤的患者相比,出现心肌损伤的患者死亡风险明显增加,死亡率达 51.2%[8]。

## 2　COVID-19 相关心肌损伤机制

### 2.1　SARS-CoV-2 直接感染心肌引起炎症反应

SARS-CoV、MERS-CoV 可引起急性心肌炎已被证实。近期研究发现,部分 COVID-19 患者心肌损伤标志物升高,出现心肌炎类似表现。有些患者存在暴发性心肌炎(FM)或“心碎综合征”的病理过程[9]。Liu 等[10]报道 1 例 COVID-19 患者体内病毒载量持续一周以上维持在高水平,且心肌损伤标志物显著升高,左室射血分数急剧下降,提示 SARS-CoV-2 可能直接攻击心肌细胞,引起暴发性心肌炎。但彭昱东等[11]研究发现 SARS-CoV-2 可能并未实质性地损伤心肌细胞,并认为患者 BNP、心肌损伤标志物的升高与休克等循环障碍相关。目前对于 SARS-CoV-2 直接损伤心肌的认识存在一定争议,需要深入的相关临床资料及病理资料来进一步论证。

### 2.2　SARS-CoV-2 介导的 ACE2 表达下调对心肌损伤的影响

ACE2 作为肾素-血管紧张素系统(renin-angiotensin system, RAS)的负性调控点,通过降解 AngI 和 AngII,来拮抗 RAS 系统引起的血压升高、心室肥大、心室重构及氧化应激作用。ACE2 表达的上调是对心肌损伤的一种代偿性反应,由此引起 Ang(1-7)的增加可能具有心脏保护作用。ACE2 镶嵌于细胞膜上,在其胞外结构域中有一段特殊的区域,称为受体结合区(RBD),是病毒-受体相互作用的决定因素。SARS-CoV 感染患者心肌 ACE2 蛋白表达降低,导致 SARS 相关性心肌损伤,提示 SARS-CoV 致心肌损伤与 ACE2 表达下调相关。目前研究已报道 SARS-CoV-2 RBD 也可与 ACE2 结合,并形成病毒-S 蛋白-ACE2 复合体引起机体损伤[12]。目前,SARS-CoV-2 介导的 ACE2 表达下调作用机制是研究热点,其中阐明病毒作用靶点、相关通路机制,为临床诊治、科研提供理论依据将是下一步的研究重点。

### 2.3　细胞因子风暴学说

细胞因子风暴是机体对外界刺激产生的一种过激免疫反应,呈现高炎症反应状态,病毒感染后体内干扰素(IFN)、肿瘤坏死因子(TNF)、白介素(IL)和趋化因子等水平升高[13]。Huang 等[3]研究发现 COVID-19 患者的 IL-1B、IL-1RA、IFN-γ、TNF-α 和 VEGF 显著高于健康人,这提示在 COVID-19 患者体内可能出现了细胞因子风暴,并且与疾病严重程度相关。AngII 升高或 ACE2、Ang(1-7)降低会使 TNF-α、IL-6 和 IL-1β 等细胞炎性因子表达明显升高[14],提示 COVID-19 通过降低 ACE2、Ang(1-7)和升高 AngII 的水平导致细胞因子风暴。研究表明 TNF-α、IL-6 等炎性因子导致心脏不良事件的发生,且与左室射血分数、心功能呈负相关[15]。细胞炎性因子的释放导致细胞因子释放综合征(CRS),影响人体内多种重要器官,在心血管系统主要表现为心排血量的改变及心律失常[16]。细胞因子风暴可能是损伤心肌的重要机制,临床工作者在治疗过程中应重视抗炎和保护心肌治疗,减少细胞因子风暴带来的危害。

## 3　COVID-19 相关心肌损伤临床症状及诊断

### 3.1　症状及体征

SARS-CoV-2 相关病毒性心肌炎导致的急性心肌损伤主要表现为胸痛、呼吸困难、胸闷及疲乏无力等,常有发热、上呼吸道感染等前驱症状。COVID-19 部分患者出现不同程度乏力、胸痛和呼吸困难等非特异性症状[2-3,6],有统计表明 90%的暴发性心肌炎患者因呼吸困难就诊或转诊[17]。因此,当 COVID-19 患者出现呼吸困难时须注意鉴别,如

患者并发心力衰竭,可出现相关体征。

### 3.2　辅助检查

**3.2.1**　实验室检查　实验室检查应注意心肌损伤标志物,心肌损伤时肌钙蛋白、肌红蛋白、肌酸激酶及其同工酶升高[4],尤其是肌钙蛋白 I 对心肌损伤的诊断特异性高[8]。武汉市 2020 年 1 月 16 日报道 1 例 COVID-19 死亡病例,患者入院时有严重心肌炎表现(心肌酶高于正常值 20 倍,心电图明显异常),合并多脏器功能严重受损[18];Huang 等[3]统计的 41 例 COVID-19 患者中有 5 例超敏肌钙蛋白 I(hs-cTnI)显著升高;Chen 等[2]统计的 99 名 COVID-19 患者中,多数患者肌酸激酶、乳酸脱氢酶异常;2020 年 2 月 12 日和 14 日各报道 1 例死亡病例,患者无心脏基础疾病而出现心肌损伤标志物持续升高[19-20],表明有心肌损伤发生。因心肌损伤标志物有可靠的特异性,获取简便、快捷,对于合并基础心脏病患者应作为常规检查以及时发现合并的心肌损伤。hs-cTnI 水平与死亡率呈正相关,即便在正常范围内(hs-cTnI<28pg/mg,肌钙蛋白>6.125pg/ml)时,COVID-19 患者也存在高死亡风险[21]。因此,Wu 等[22]认为临床诊治中应当降低肌钙蛋白正常参考值的下限,以防急性心肌损伤患者被漏诊,但这一观点还有待进一步验证。BNP 或 NT-proBNP 上升较心肌损伤相对滞后,但与损伤严重程度及预后相关[17],因此,对合并心肌损伤的患者应动态监测 BNP 或 NT-proBNP。

**3.2.2**　心电图　心肌损伤心电图改变特异性较小,监测时可发现窦性心动过速、短阵室性心动过速等心律失常,出现束支阻滞或房室传导阻滞提示预后不良,ST 段可呈弓背向上抬高[22]。Wang 等[7]统计的 138 例 COVID-19 患者中,16.7%的患者出现不同程度的心律失常,大部分为 ICU 患者。

**3.2.3**　胸部 X 线和 CT　COVID-19 患者肺部影像学多以间质性改变为主,进而发展为双肺多发磨玻璃影、浸润影,可出现肺实变[4]。合并多器官衰竭的危重型 COVID-19 患者,肺部影像有网状纤维化的表现[23]。胸部 X 线和 CT 可作为诊断 COVID-19 的依据,其对诊断 COVID-19 相关心肌损伤特异性较小,需结合实验室检查,如出现心影增大,须进一步行超声心动图检查[24]。

**3.2.4**　超声心动图　超声心动图在 COVID-19 心肌损伤中有较高的诊断价值,如出现不能解释的弥漫性室壁运动减低、节段性室壁运动异常、心脏收缩功能异常、心腔大小改变、室间隔或心室壁增厚,应考虑合并心肌炎,心包积液提示病变累及心包[25]。1 例 COVID-19 死者尸检发现心包腔内中等量淡黄色清亮液体,心外膜轻度水肿,心室壁增厚。但患者有心脏基础疾病,是否发生病毒感染相关的心肌损害有待进一步证实[26]。

**3.2.5**　病理检查　因 COVID-19 患者尸检较少,资料有限,目前已有的尸检病理结果可见心肌细胞变性、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[4]。

### 3.3　诊断

疑似或确诊 COVID-19 患者,出现肌钙蛋白(cTNI/cTNT)升高超过第 99 百分位上限(URL),且无心肌缺血的临床证据,诊断为 COVID-19 相关心肌损伤[3,8]。

## 4　治疗

### 4.1　抗病毒治疗

瑞德西韦、氯喹、洛匹那韦/利托那韦和阿比多尔等抗病毒药物已在中国推荐应用于治疗 COVID-19[4]。但氯喹可引起窦房结的抑制,导致心律失常、休克等不良反应,严重时可发生阿-斯综合征。因此,慢性心血管疾病患者应慎用,用药患者须严密监测 QT 间期。赵亮等[27]发现在洛匹那韦/利托那韦联合用药的 23 名 COVID-19 患者中新发心动过缓 3 例,可能与药物不良反应有关。因此,在用药过程中应高度重视药物副作用可能带来的心脏损伤,并注意与心肌损伤导致的心律失常相鉴别。

### 4.2　心肌炎及心力衰竭治疗

心肌炎及心力衰竭患者在疫情期间以减轻心脏前后负荷、改善心脏收缩和舒张功能、积极治疗诱因和病因为原则。COVID-19 患者使用 RAS 抑制剂,有可能减轻患者肺部炎症反应,降低患者病死率[28]。美国心脏学会(ACC)建议在疫情期间,视情况继续服用他汀、β 受体阻滞剂、ACEI 及阿司匹林等药物,对心血管病患者能提供额外保护[29];生命支持治疗对于协助 COVID-19 患者度过急性期具有极其重要的意义。对于急性心梗患者,坚持就近原则、安全防护、溶栓优先、定点转运、远程会诊原则,针对患者发病时间窗,选择不同的治疗策略[30]。在 SARS-CoV-2 感染的情况下,急性心肌梗

死的典型症状和体征可能被掩盖,导致漏诊,因此冠心病患者应警惕疫情期间症状不典型的心肌梗死。

### 4.3　中医治疗

中医历经数千年的实践,在抗病毒、调节免疫和促进机体修复方面有独特的见解和经验。中医重视综合预防,因地制宜,辨证施治。徐旭等[31]报道使用黄芪,玉屏风散等中药和方剂补“正气”;北方使用麦冬、玄参等滋阴润燥中药,南方使用苍术、藿香等芳香除湿中药预防 SARS-CoV-2 感染。中成药在 COVID-19 的治疗中也发挥着重要的作用,连花清瘟胶囊和六神丸已被证实能抑制 SARS-CoV-2 病毒小体的复制[31],金花清感颗粒、喜炎平注射液、血必净注射液等也被推荐用于治疗 COVID-19。汤剂中,清肺排毒汤经临床验证有一定疗效[32]。多种中药方剂、中成药中均含有黄芪成分,黄芪多糖在非细胞毒性浓度时能显著抑制病毒蛋白的表达,更重要的是,黄芪多糖可通过抗心室重塑、抗凋亡作用抑制心衰进程,通过抗炎、抗氧化作用减轻病毒性心肌炎心肌损伤[32]。

## 5　小结与展望

COVID-19 部分患者可出现急性心肌损伤,表现为心肌酶升高、心电图异常等。合并心肌损伤可导致 COVID-19 患者病情更为复杂,治疗难度加大;既往基础心脏疾病患者并发心肌损伤将面临更大的风险。对于合并心肌损伤的 COVID-19 患者应注重心肌保护及心肌损伤相关并发症的治疗,目前,由于新冠肺炎致心肌损伤尚缺少基础研究,许多大样本临床研究尚在进行中,其临床表现、针对性预防措施及治疗手段有待深入研究。目前心肌损伤的机制主要研究围绕 ACE2 展开,但其确切机制有待进一步揭示,以期为新的药物研制提供理论基础。中医药在目前的治疗上发挥了重要作用,但其作用机制有待深入研究。

## 参考文献:


[1] Rothan HA. The epidemiology and pathogenesis of coronavirus disease (COVID-19) outbreak [J]. J Autoimmun, 2020, 102433. DOI: 10. 1016/j. jaut. 2020. 102433.

[2] 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]. The Lancet, 2020, 395 (10223): 507-513. DOI: 10. 1016/S0140-6736(20)30211-7.

[3] Huang C, Wang Y, Li X, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. The Lancet, 2020, 395 (10223): 497-506. DOI 10. 1016/S0140-6736(20)30183-5.

[4] 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]. [2020. 3. 08] http://www. nhc. gov. cn/xcs/zhengcwj/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989. shtml.

[5] Sun P, Qie S, Liu Z, et al. Clinical characteristics of hospitalized patients with SARS-CoV-2 infection: A single arm meta-analysis [J]. J Med Virol, 2020. DOI: 10. 1002/jmv. 25735.

[6] Tian S, Xiong Y, Liu H, et al. Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies[J]. Mod Pathol. 2020. DOI :10. 1038/s41379-020-0536-x.

[7] 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. DOI: 10. 1001/jama. 2020. 1585.

[8] Shi S, 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. DOI: 10. 1001/jamacardio. 2020. 0950.

[9] 新型冠状病毒肺炎或损伤心肌,发生暴发性心肌炎该如何应对? [EB/OL]. [2020. 2. 29]. http://news. medlive. cn/heart/info-progress/show-166147_129. html.

[10] Liu Y, Yang Y, Zhang C, et al. Clinical and biochemical indexes from 2019-nCoV infected patients linked to viral loads and lung injury[J]. Sci China Life Sci, 2020, 63 (3): 364-374. DOI: 10. 1007/s11427-020-1643-8.

[11] 彭显东,孟凯,宫红权,等. 心血管病患者感染新型冠状病毒肺炎 112 例临床特点及转归[J/OL]. 中华心血管病杂志, 2020, 48(2020-03-02). http://rs. yiigle. com/yufabiao/1183314. htm. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20200220-00105.

[12] 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 (London, England), 2020. DOI: 10. 1016/S0140-6736(20)30251-

8.

[13] 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]. Sci China Life Sci, 2020. DOI: 10. 1007/s11427-020-1637-5.

[14] Walls AC, Xiong Xl, Park YJ, et al. Unexpected receptor functional mimicry elucidates activation of coronavirus fusion. [J]. Cell, 2019, 176(5): 1026-1039. e15. DOI: 10. 1016/j. cell. 2018. 12. 028.

[15] 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]. 中国药学杂志, 1-9 [2020-02-29]. http://kns. cnki. net/kcms/detail/11. 2162. R. 20200225. 1052. 002. html.

[16] 张岩,唐德志,舒冰. 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: 1-7 [2020-02-29]. http://kns. cnki. net/kcms/detail/11. 5699. R. 20200216. 1533. 002. html.

[17] 魏星,刘文果. 心力衰竭伴感染患者炎性因子、氨基末端 B 型钠尿肽的水平变化及临床意义[J]. 河北医药, 2018, 40(16): 2502-2505.

[18] Gupta KK, Khan MA. Constitutive inflammatory cytokine storm: a major threat to human health[J]. J Interferon Cytokine Res, 2020, 40(1): 19-23. DOI: 10. 1089/jir. 2019. 0085.

[19] 龙艳红,姚自鹏,孙威. 成人暴发性心肌炎 62 例临床分析[J]. 中国实验诊断学, 2020, 24(2): 218-221.

[20] 德州市卫生健康委. 2 月 12 日 0 时至 12 时,德州市无新增新型冠状病毒肺炎确诊病例,新增死亡病例 1 例[EB/OL]. [2020-2-29]. http://dzwjw. dezhou. gov. cn/n49744467/c52948607/content. html.

[21] 李华曾. 重庆累计确诊新冠肺炎 532 例 死亡病例详情通报[EB/OL]. [2020-2-29]. http://www. cq. xinhuanet. com/2020-02/14/c_1125574209. htm.

[22] Wu CM, Hu XL, Song JX, et al. Heart injury signsare associated with higher and earlier mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19) [J]. MedRxiv, 2020. DOI: org/10. 1101/2020. 02. 26. 20028589.

[23] Xu YH, Dong JH, An WM, et al. Clinical and computed tomographic imaging features of novel coronavirus pneumonia caused by SARS-CoV-2[J]. J Infect, 2020, 80(4): 394-400. DOI: 10. 1016/j. jinf. 2020. 02. 017.

[24] Zhang W. Imaging changes in severe COVID-19 pneumonia[J]. Intensive Care Med, 2020. DOI: 10. 1007/s00134-020-05976-w.

[25] 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. 新型冠状病毒感染相关心肌损伤的临床管理专家建议[EB/OL]. [2020-2-29]. http://med. china. com. cn/content/pid/161769/tid/1015.

[26] 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): 19-21.

[27] 赵亮,艾艳琴,刘丹,等,兰丙欣. COVID-19 患者洛匹那韦/利托那韦联合用药致心动过缓原因分析[J/OL]. 中国药理学通报: 1-2[2020-03-21]. http://kns. cnki. net/kcms/detail/34. 1086. r. 20200317. 1822. 002. html.

[28] 孙美丽,杨建民,孙玉萍,等. RAS 抑制剂是治疗新型冠状病毒肺炎的可能选择之一[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43(2020-02-16). http://rs. yiigle. com/yufbiao/1181342. htm. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2020. 0014.

[29] American College of Cardiology. ACC clinical bulletin focuses on cardiac implications of coronavirus (COVID-19). [2020-2-29]. https://www. acc. org/latest-in-cardiology/articles/2020/02/13/12/42/acc-clinical-bulletin-focuses-on-cardiac-implications-of-coronavirus-2019-ncov.

[30] 卜军,陈茂,程晓曙,等. 新型冠状病毒肺炎防控形势下急性心肌梗死诊治流程和路径中国专家共识(第 1 版)[J/OL]. 南方医科大学学报: 1-5[2020-02-29]. http://kns. cnki. net/kcms/detail/44. 1627. R. 20200212. 1302. 006. html.

[31] 徐旭,张莹,李新,等. 各地区中医药预防新型冠状病毒(COVID-19)肺炎方案分析[J/OL]. 中草药: 1-7 [2020-02-29]. http://kns. cnki. net/kcms/detail/12. 1108. R. 20200214. 1506. 002. html.

[32] 王丽娟,沈洁,王丽华. 黄芪甲苷对病毒性心肌炎小鼠内质网应激及炎性反应的影响[J]. 解放军医药杂志, 2019, 31(12): 6-11.

**(收稿日期　2020-03-02)**

**(本文编辑:石俊强)**