·新冠肺炎专题报道·

重视新型冠状病毒肺炎对心脏的损害

肖颖彬

(陆军军医大学第二附属医院全军心血管外科研究所,重庆 400037)

【摘要】 目前 2019 新型冠状病毒(2019-nCov)感染的肺炎疫情进入了一个严峻且复杂的局面,疫情防控和救治形势十分严峻。现对新型冠状病毒肺炎(NCP)病情演化规律的认识,疾病确切的发病机理,尤其是发生重症化的机理尚不完全清楚。本文从肾素-血管紧张素系统(RAS)分子通路的角度,以血管紧张素转换酶 2(ACE2)靶点,探讨 2019-nCov 可能对 NCP 患者的心脏损害及对心血管疾病患者的危害。

【关键词】 2019 新型冠状病毒;新型冠状病毒肺炎;血管紧张素转换酶 2;心脏损害

【中图分类号】 R511;R519.9;R54 【文献标志码】 A **doi**:10.3969/j.issn.1672-3511.2020.03.001

Pay attention to the heart damage of new coronavirus pneumonia

XIAO Yingbin

(*Institute of Cardiovascular Surgery, The Second Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing* 400037, *China*)

【Abstract】 At present, the epidemic of pneumonia caused by 2019 new coronavirus (2019-nCov) has entered a severe and complicated situation. The situation of epidemic prevention and control and treatment is very severe. The understanding of the evolution of the new coronavirus pneumonia (NCP) is now unclear. The exact pathogenesis of the disease, especially the mechanism of severe disease, is not fully understood. In this paper, from the perspective of Renin-angiotension system (Ras) molecular pathway, the target of ACE-2 was used to explore the possible cardiac damage and cardiovascular disease in patients with NCP in 2019-ncov.

【Key words】 2019 novel coronavirus; Novel coronavirus pneumonia; Angiotensin-converting enzyme 2; Heart damage; Pathogenesis

2019 年 12 月新型冠状病毒肺炎在我国湖北武汉爆发,至 2020 年 2 月 10 日 24 时,现有确诊病例 37626 例,其中重症病例 7333 例,累计死亡病例 1016 例,累计报告确诊病例 42638 例,现有疑似病例 21675 例[1]。波及我国所有地区,30 多个国家也有病例发生,疫情防控和救治形势十分严峻。

新型冠状病毒肺炎(Novel Coronavirs Pneumonia,NCP)临床救治的重点是挽救重症和危重症患者生命,降低死亡率。根有限的报告资料显示,新冠肺炎临床表现差异很大,多数为轻症病人,可以无明显表现,或类似上呼吸道炎症,重症患者主要表现为以严重顽固低氧血症为主要表现的呼吸衰竭和多脏器功能衰竭[2-3]。目前对新冠肺炎的病情演化规律的认识,在一线防控实践中不断深化和总结,疾病确切的发病机理,尤其是发生重症化的机理尚不完全清楚,亟待深入研究。本文从肾素-血管紧张素系统(RAS)

执行编委简介:肖颖彬,主任医师、教授、博士生(后)导师,陆军军医大学新桥医院全军心血管外科研究所所长、科主任、党支部书记、兼外科学和野战外科学教研室主任。主要擅长:婴幼儿和复杂先心病外科治疗,危重瓣膜病外科治疗,大动脉疾病和冠心病外科治疗,及心肌细胞慢性缺氧损害分子机理、体外循环致全身炎症反应和重要脏器损害机理的基础研究。所获奖励:主持/参与多项国家自然科学基金、国家"973"项目、国家"十一五"支撑计划分题、军队"十五"、"十一五""十二五"课题、重庆市科委重点攻关项目等科研课题,以第一作者/通讯作者发表论文 300 余篇(SCI 47 篇),最高影响因子 14.292,参编专著 6 部。获国家科技进步二等奖 1 项、重庆市科技进步一等奖等省部级奖励 10 余项。先后荣获第 13 届"中国十大杰出青年"(2003)、"新世纪百千万人才工程"国家级人选(2009)、全军高层次创新人才工程学科拔尖人才培养对象(2011)、全军优秀党员(2004)、全军优秀教师(2004)、军队院校育才奖"银奖"及"金奖"(2008)、中国医师协会优秀医师奖(金刀奖)(2011)、总后勤部"科技新星"及"科技银星"(2000、2008)、全军创先争优优秀共产党员(2012)、重庆直辖 10 年建设功臣(2007)、振兴重庆争光贡献奖(2004)、重庆最受市民欢迎好医生奖(2011)、重庆医者仁心奖(2010)等,荣立个人二等功 1 次,三等功 2 次。

分子通路的角度，以血管紧张素转换酶 2（ACE2）为靶点，探讨 2019-nCov 可能对 NCP 患者的心脏损害及对心血管疾病患者的危害。

1 2019 新型冠状病毒与血管紧张素转换酶 2

导致新型冠状病毒肺炎（NCP）的病原体是被命名为 2019-nCov 的 β 属新型冠状病毒，属有囊膜的线性单股正链 RNA 病毒[4-5]。最新研究表明，2019-nCov 进入机体细胞的途径与非典型肺炎综合征（Severe Acute Respiratory Syndrome，SARS）和中东呼吸综合征（Middle East Respiratory Syndrome，MERS）冠状病毒极为相似，通过病毒囊膜表面棘突蛋白（Spike Protein，S-蛋白）与机体细胞膜受体血管紧张素转换酶 2（Angiotensin Converting Enzyme 2，ACE2）结合[6]，进入细胞内大量复制，导致受侵细胞死亡，诱发机体炎症反应，造成组织器官损害和功能障碍，严重者出现受累器官功能衰竭的临床表现。

2 血管紧张素转换酶 2

ACE2 发现于 2000 年，与早在 1956 年发现的血管紧张素转换酶（Angiotensin Converting Enzymes，ACE）属同源物，同属肾素-血管紧张素系统（renin-angiotensin system，RAS）重要的调节分子，但催化的底物和产物分子不同，生理效应也各不相同。我们都知道 RAS 系统在维持机体血压稳态和内环境平衡方面起重要作用，对机体免疫和炎症状态调控也有极为重要的意义。肾素可分解血管紧张素原产生血管紧张素Ⅰ，血管紧张素转换酶（ACE）则进一步分解血管紧张素Ⅰ产生血管紧张素Ⅱ，血管紧张素Ⅱ（Ang Ⅱ）可通过 G 蛋白偶联受体，血管紧张素Ⅱ受体 1（AT1R）和血管紧张素Ⅱ受体 2（AT2R）发挥生物学功能，主要是维持血管收缩和提高血压，同时也具有促进细胞增殖、促炎等生物效应。而 ACE2 则是将 Ang Ⅱ降解为七肽血管紧张素（1-7）（Angiotensin1-7，Ang1-7），Ang1-7 通过激活 G-蛋白偶联的 Mas 受体信号通路，起到舒张血管、抑制炎症和抗纤维化等几乎与 Ang Ⅱ相反的作用。因此，有学者把 RAS 系统 ACE2/Ang1-7/Mas 受体通路与 ACE/Ang Ⅱ/ATR1 通路相互对立又协调平衡的调节机制，形象地比喻为“阴/阳”平衡（图 1）。

早期研究发现，ACE2 主要表达在心脏的血管内皮细胞和心肌细胞、肾脏肾小管上皮细胞，以及睾丸组织，后来发现其在支气管和肺泡上皮细胞、消化道粘膜上皮细胞、脑组织等也有低水平表达。与 ACE 分布在细胞近基底膜面不同，ACE2 则主要分布在上皮细胞的管腔面。除了前述生物作用外，ACE2 还可能参与某些生物分子（如中性氨基酸等）复杂的转运过程。

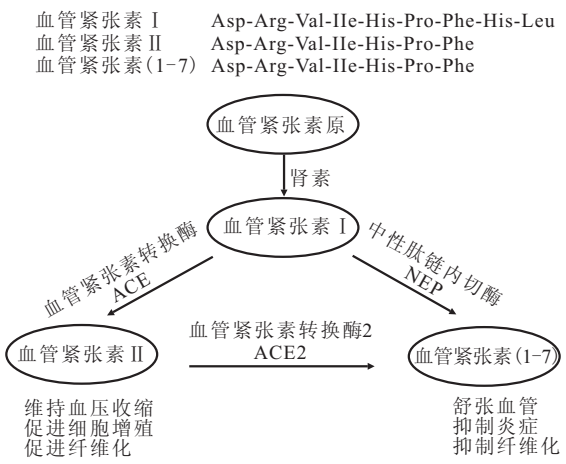


图 1 ACE 和 ACE2 在血管紧张素代谢中的作用示意图

Figure 1 Schematic role of angiotensin-converting enzyme and angiotensin-converting enzyme 2 in angiotensin metabolism

注：在经典的肾素-血管紧张素途径中，血管紧张素原通过肾素的作用产生的十肽 Ang Ⅰ（即 Ang1-10）通过去除 C 末端二肽 His Leu 被血管紧张素转换为血管活性 Ang Ⅱ（Ang1-8）。Ang Ⅱ（Ang1-8）被血管紧张素转换酶 2 分解为七肽 Ang1-7，进而抵消 Ang Ⅱ的某些作用[7]

3 NCP 对心脏的损害

现已比较明确，新型冠状病毒主要通过呼吸道传播，推测其首先侵犯支气管黏膜和肺泡上皮细胞，病毒在受累细胞大量繁殖可能进入血液，形成病毒血症，继而可能侵及高表达 ACE2 分子的血管内皮细胞、巨噬细胞和重要脏器细胞，进一步导致全身失控性炎症反应（炎症风暴）和靶细胞组织严重损害。已有报告显示，重症新冠肺炎病人的肾损害比例出现的早且发生率高[8]，提示我们在积极防治肺部损害的同时，应该高度重视新型冠状病毒诱致全身炎症反应和对肺外重要脏器损害的防治。

有关新冠肺炎详细的临床病情报告还比较少，参考有限的资料，在前期报道 NCP 患者中，高龄患者、合并慢性疾病是病人重症化和发生并发症，甚至死亡的主要高危因素。有一组分析表明，死亡病例中高血压患者的比例高达 60.9%[9]。另有资料显示，有 10% 左右的病例，提示有心肌损伤表现[3]，一些患者会在肺部情况稳定，甚至改善的情况下突发循环衰竭，发生猝死。这些情况，与 MERS 爆发期间重症病例心肌损害的表现相似[10]。

NCP 患者心肌损害的原因首先与心脏血管内皮细胞和心肌细胞高表达 ACE2 有关，心脏可能是新冠病毒肺外损害的重要靶器官，值得深入研究；其次，心肌对急性严重缺氧极为敏感，缺氧直接导致心肌能量代谢危机，严重者可以造成严重心肌损害，甚至广泛心肌细胞坏死，发生急性缺血性心肌炎；再者，新冠病毒感染诱致的炎性因子风暴，也可以直接损害心肌。

NCP 患者如果合并慢性心脏血管疾病，特别是老年患者，心脏储备功能差，即使轻度的心肌损害也很可能发展成为严重的心力衰竭，加重病情。有研究表明，高血压、糖尿病患者外周血单核细胞 ACE2 表达水平增高，长期服用 ACE 抑制剂的患者，也有相似的趋势[11]。

4 NCP 心肌损害的治疗

借鉴 MERS 病例和其他病毒感染病例的资料，病毒性心肌炎的治疗主要包括积极改善缺氧、有效抗病毒感染、激素治疗控制心肌炎症、心肌能量支持、纠正心功能不全。相较于对病毒性心肌炎的治疗，预防 NCP 患者继发病毒性心肌炎更为重要。重点监测 NCP 患者体内炎症反应的程度，及时有效地使用免疫抑制剂，避免机体炎症风暴的发生。对于严重循环衰竭，可以根据条件进行 ECMO 心肺功能支持，甚至心室机械辅助装置治疗。

对于这些合并有慢性基础疾病的人群，在疫情流行期间一定要加强自身防护，若不幸染病，治疗期间，一定要重视基础治疗方案的调整，加强心脏和循环功能监测。国际高血压联盟刘力生教授已针对新冠肺炎合并高血压病人的血压管理提出指导方案：①轻型普通新冠肺炎合并高血压患者，考虑停用血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素 II 受体拮抗剂（ARB）和利尿剂，改用钙拮抗剂（CCB）类降压药。②重症新冠肺炎合并高血压患者，应立即停用 ACEI、ARB 和慎用利尿剂，改用直接肾素抑制剂阿利吉仑（aliskiren）和/或 CCB 类降压药。③危重型新冠肺炎患者合并呼吸窘迫或神经血管性水肿时，建议使用缓激肽（Bradykinin，BK2）受体阻断剂艾替班特（Icatibant）。④肾素抑制剂阿利吉仑的剂量与用法：150～300 mg，口服，每日 1 次。⑤已发生低血压的新冠肺炎高血压患者应停用降血压药物。⑥非新冠肺炎的其他高血压患者应加强家庭自我血压监测，不要随意改变原有治疗方案或停用降压药物[12]。也有报道指出，ACE2 在新型冠状病毒感染与肺损伤中发挥了重要的作用，对于合并高血压的感染患者应谨慎选择降压方案，避免加重肺损伤[13]。而更多的临床数据则需要接下来继续积极探索，争取早日制定出高血压合并新型冠状病毒感染患者的血压管理建议。

5 小结

抗击新冠肺炎疫情进入关键时期，遗憾的是，目前还缺乏更为详尽的关于危重新冠肺炎患者临床资料，以上系个人囿于一个心血管外科医师对疫情的关注，急切忧虑中临阵学习分析偶得，一定与救治实际相距甚远。唯望冗言能为一线繁忙奋战的同行们提供一点信息，在救治复杂重症患者时参考。

【参考文献】

[1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎疫情最新情况 [EB/OL]. http://www.nhc.gov.cn/xcs/yqtb/202002/4a611bc7fa20411f8ba1c8084426c0d4.shtml.

[2] GUAN W J, NI Z Y, HU Y, *et al*. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China [J]. medRxiv, 2020. 2002.2006.20020974.

[3] 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. DOI: http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30183-5.

[4] ZHU N, ZHANG D Y, WANG W L, *et al*. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019 [J]. N Engl J Med, 2020.

[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. http://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30251-8.

[6] ZHAO Y, ZHAO Z, WANG Y, *et al*. Single-cell RNA expression profiling of ACE2, the putative receptor of Wuhan 2019-nCov [J]. bioRxiv, 2020. 2001.2026.919985. :10. DOI: 1101/2020.01.26.919985.

[7] TURNER A J, HISCOX J A, HOOPER N M. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor [J]. Trends Pharmacol Sci, 2004, 25(6): 291-294.

[8] CHEN N S, 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. DOI: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30211-7.

[9] 新京报. 新型肺炎 80 例死亡病例，透露了什么关键信息？[N]. 新京报, 2020, (1350).

[10] ALHOGBANI T. Acute myocarditis associated with novel Middle east respiratory syndrome coronavirus [J]. Ann Saudi Med, 2016, 36(1): 78-80.

[11] KUBA K, IMAI Y, OHTO-NAKANISHI T, *et al*. Trilogy of ACE2: a peptidase in the renin-angiotensin system, a SARS receptor, and a partner for amino acid transporters [J]. Pharmacol Ther, 2010, 128(1): 119-128.

[12] 刘力生. 新冠肺炎高血压患者的治疗 [EB/OL]. http://m.365heart.com/shownews.asp? id=143288&from=timeline&isappinstalled=0.

[13] 张宇清. 从高血压管理角度看 ACE2 在新型冠状病毒感染中的机制与争议 [EB/OL]. https://www.cn-healthcare.com/article/20200210/wap-content-530412.html.

（收稿日期：2020-02-11；修回日期：2020-02-12；编辑：黎仕娟）