

中文摘要

COVID-19 患者合并心肌损伤的临床预后及相关机制探讨

背景:

心肌损伤在 2019 年重症新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者中很常见, 并与不良预后相关。本研究通过分析合并心肌损伤的 COVID-19 患者的临床资料, 研究其院内特征、心律失常特征及死亡预测因素, 同时探讨免疫激活和凝血功能异常在重症 COVID-19 患者心肌损伤中的作用及其相互关系, 旨在提高对此类患者的诊断及治疗的能力。

研究内容及方法:

本研究纳入 2020 年 1 月 29 日至 2020 年 3 月 8 日华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的重症 COVID-19 患者 1284 例, 其中合并心肌损伤 170 例患者; 合并心肌损伤患者中, 死亡患者 121 例, 存活患者 49 例。在此 170 例患者中, 对是否合并呼吸困难、需要机械通气、cTnI 水平、既往合并冠心病、高血压病、糖尿病、脑血管疾病、慢性肾脏病、恶性疾病、COPD 及使用延长 QT 间期药物进行分析比较, 并对该患者的心律失常特征进行分析, 同时对病程中心肌损伤相关标志物、炎症因子、凝血标志物的时间演变进行分析。对计量资料数据进行正态性检验, 符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验比较; 不符合正态分布的, 以中位数(四分位数 P25-P75)表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验, 三组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验。计数资料以百分比表示, 并使用 Fisher 精确检验来比较差异。采用简单线性回归分析检测基线生物标志物与峰值 cTnI 的相关性。采用校正年龄、性别和合并症后的多变量回归模型预测院内死亡。使用 GraphPad Prism 7.00 软件(San Diego, California)进行数据统计及分析。所有检验均为双侧检验, $P < 0.05$ 为有统计学意义。

结果:

1. 对研究对象的基本资料进行统计分析显示: 在 COVID-19 患者死亡组和存活组的对比中, 男性患者占有很大比例 ($P < 0.05$); 合并呼吸困难的 COVID-19 患者的死亡率升高, 死亡患者机械通气比例更高, 且 cTnI 水平更高 ($P < 0.05$)。既往合并冠心病、高血压病、糖尿病、脑血管疾病、慢性肾脏病、恶性疾病、

COPD 的患者死亡率方面无统计学差异 ($P>0.05$)。使用延长 QT 间期药物并不影响 COVID-19 患者的死亡率 ($P>0.05$)。

2. 实验室指标：(1) 心脏相关指标：入院时的 cTnI 水平在存活和死亡患者之间没有差异 ($P>0.05$)，而 N 端前 B 型利钠肽(NT-proBNP)水平升高患者死亡率高于正常值的患者 ($P<0.05$)。(2) 炎症指标：白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6)、肿瘤坏死因子 α (Tumor necrosis factor α , TNF- α)、C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 升高的患者死亡率更高 ($P<0.05$)。(3) 凝血指标：D-二聚体、凝血酶原时间、INR、APTT 升高或血小板计数降低的患者死亡率更高 ($P<0.05$)。纤维蛋白原水平的高低与死亡率无关 ($P>0.05$)。

3. 170 例患者均在线监测心律，有 44 例患者(25.9%)发生了房性或室性心律失常。同时有 35 人记录了 12 导联心电图，在 35 份记录的心电图中，25 例(71.4%)患者服用了延长 QT 间期的药物，10 例(28.6%)患者未服用延长 QT 间期的药物。与未服用延长 QT 间期药物的患者相比，服用延长 QT 间期药物的患者的 PR 间期、QRS 间期、QT 间期、心率无统计学差异 ($P>0.05$)，而中位 QTc 间期平均延长 45 ms，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

4. 跟踪患者 30 天以上的 cTnI 水平，发现最终死亡患者的 cTnI 水平显著升高。住院期间死亡患者的中位 cTnI 水平下降表明在 21 天之前死亡的患者与在 21 天之后死亡的患者之间存在生存偏差。于是通过比较症状出现第 6 天(最早相关时间)和第 21 天(早期死亡组)之前死亡的患者与第 21 天之后死亡的患者(晚期死亡组)来对分析进行分层。在早期死亡组中，cTnI、NT-proBNP 水平较高，cTnI 和 NT-proBNP 的增加轨迹(超过入院水平)预示着早期死亡率。存活组与早期死亡组和晚期死亡组相比，早期死亡组患者的 IL-6、TNF- α 、CRP 水平更高 ($P<0.05$)。在调整年龄、性别、冠心病、高血压和糖尿病病史后，基于 cTnI 峰值的心肌损伤生物标志物的线性回归分析结果显示，入院 IL-6 和 D-二聚体与心肌损伤密切相关 ($P<0.05$)。在调整上述人口统计学及合并症后，多变量回归模型显示，入院时 D-二聚体、IL-6 和 TNF- α 水平可预测死亡率 ($P<0.05$)。

结论：

1. 合并心肌损伤的 COVID-19 患者死亡率更高。

2. COVID-19 的死亡患者体内炎性因子水平更高，且易合并凝血功能障碍。
3. COVID-19 患者的心肌损伤与心律失常有关，最主要的心律失常为 AF、AT 和 fPAC。
4. COVID-19 患者的心肌损伤与免疫和血栓形成途径的激活密切相关，早期 IL-6 和 D-二聚体水平的升高可预测随后的 cTnI 水平升高和早期死亡。

关键词:

COVID-19, 心肌损伤, 炎症, 免疫激活, 凝血功能异常, 心律失常

缩略词说明

缩写	英文全称	中文全称
ACE2	Angiotensin-converting enzyme 2	血管紧张素转换酶 2
AF	Atrial fibrillation	心房颤动
APTT	Activated partial thromboplastin time	活化部分凝血活酶时间
ARDS	Acute respiratory distress syndrome	急性呼吸窘迫综合征
AT	Atrial flutter	房性心动过速
ATP	Adenosine triphosphate	腺嘌呤核苷三磷酸
CHD	Coronary heart disease	冠状动脉性心脏病
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease	慢性阻塞性肺疾病
COVID-19	Corona Virus Disease 2019	2019 年冠状病毒病
CRP	C-reactive protein	C 反应蛋白
cTnI	Cardiac troponin I	心肌肌钙蛋白I
DIC	Disseminated intravascular coagulation	弥散性血管内凝血
HCQ	Hydroxychloroquine	羟氯喹
hs-TnI	High-sensitivity troponin I	高敏心肌肌钙蛋白
ICU	Intensive Care Unit	重症监护病房
IgG	Immunoglobulin G	免疫球蛋白 G
IL-2	Interleukin- 2	白细胞介素 2
IL-2R	Interleukin- 2 receptor	白细胞介素 2 受体
IL-6	Interleukin-6	白细胞介素 6
IL-7	Interleukin- 7	白细胞介素 7
IL-8	Interleukin-6	白细胞介素 6
IL-10	Interleukin- 10	白细胞介素 10
INR	International Normalized Ratio	国际标准化比值
LYM	Lymphocyte	淋巴细胞计数
MERS	Middle East Respiratory Syndrome	中东呼吸系统综合症

(续表)

缩略词说明

缩写	英文全称	中文全称
NT-ProBNP	N-terminal pro-B-type natriuretic peptide	N-末端 B 型利钠肽前体
PAC	Premature atrial complex	房性期前收缩
PLT	Blood platelet	血小板计数
PT	Prothrombin Time	凝血酶原时间
PVC	Premature ventricular contraction	室性期前收缩
SARS	Severe acute respiratory syndrome	严重急性呼吸系统综合症
SARS-CoV-1	SARS coronavirus 1	冠状病毒
SARS-CoV-2	SARS coronavirus 2	新型冠状病毒
SCD	Sudden cardiac death	心源性猝死
Th1	T helper 1 cell	辅助型 T 细胞 1
Th2	T helper 2 cell	辅助型 T 细胞 2
TLR4	Toll-likereceptor4	Toll 样受体 4
TNF- α	Tumor necrosis factor α	肿瘤坏死因子 α
VT	Ventricular flutter	室性心动过速
VF	Ventricular fibrillation	心室颤动
WBC	White blood cell count	白细胞计数

目 录

第 1 章 引言	1
第 2 章 文献综述	2
2.1 COVID-19 心血管流行病学	2
2.2 COVID-19 合并心肌损伤相关机制	3
2.2.1 直接组织损伤	3
2.2.2 全身性过度炎症反应和细胞因子风暴	3
2.2.3 心肌缺氧、内皮损伤	4
2.2.4 ACE2 下调介导的心肌损伤	5
2.3 COVID-19 合并心律失常	6
第 3 章 资料与方法	7
3.1 患者选择	7
3.1.1 入选标准	7
3.1.2 排除标准	7
3.2 临床资料收集	7
3.2.1 一般资料	7
3.2.2 实验室检查资料	8
3.2.3 心电图检查资料	8
3.3 统计学方法	8

第 4 章 结果	9
4.1 患者特征及基线资料	9
4.2 患者入院时实验室检查资料	11
4.3 患者的心律失常特征	12
4.4 与心肌损伤相关的生物标志物分析	14
4.3.1 心肌损伤生物标志物分析	14
4.3.2 免疫生物标志物分析	16
4.3.3 血栓形成生物标志物分析	17
4.3.4 预测心肌损伤和死亡的生物标志物分析	19
第 5 章 讨论	20
第 6 章 结论	24
参考文献	25
作者简介及在学期间所取得的科研成果	32
致谢	33

第 1 章 引言

COVID-19 是由严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 (SARS-CoV-2)感染引起的。包括心肌损伤在内的器官损伤在重症 COVID-19 患者中很常见^[1-4]，并与预后较差相关^[5]。

SARS-CoV-2 被认为可诱导免疫和血栓形成途径的激活，这可能导致器官损伤^[6-8]。据报道，与幸存者相比，死亡的重症 COVID-19 患者存在高凝血状态或免疫途径过度激活。在这些患者中，炎症细胞因子 IL-6 和血栓形成生物标志物 D-二聚体的水平在住院早期升高。COVID-19 中与免疫相关或凝血功能障碍相关的心肌损伤也有初步探讨。然而，是否激活免疫途径或血栓形成途径是在心肌损伤之前尚未探索。免疫和血栓活化生物标志物的早期检测和监测可能有助于预测 COVID-19 重症患者的心肌损伤。现在知道心肌损伤是死亡的重要预测因素。了解这种病毒与心肌损伤之间的联系机制，可能会揭示可能作为潜在治疗靶点的上游危险因素或生物标志物。

初步研究结果表明，入住重症监护病房(ICU)的患者有 44.4%的心律失常负担^[9]，另外，药物引起的复极异常和心律失常也值得关注。为此，将合并心肌损伤的 COVID-19 患者的临床资料进行分析，旨在探讨其临床特征及死亡预测因素，期望为该类患者的临床诊断和治疗提供一定的参考价值。

第 2 章 文献综述

COVID-19 患者合并心肌损伤的临床预后及相关机制探讨

2.1 COVID-19 心血管流行病学

COVID-19 由严重急性呼吸系统综合症冠状病毒 2 (SARS-CoV-2) 引起。该病毒的病理生理机制主要与急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 和全身严重炎症反应有关^[10]。随着大流行的演变,一些报告揭示了与 COVID-19 相关的潜在多系统和心脏受累^[11]。尽管 COVID-19 大流行已经持续了三年多,但不同地区不同变种的心肌损伤患病率各不相同。心肌损伤定义为心脏生物标志物(大多数情况下为高敏肌钙蛋白 I 或 T)的血液水平高于第 99 个百分位数参考上限,无论心电图和超声心动图是否有新的异常。COVID-19 在包括心血管系统在内的多个系统受累的情况下显示出显著的发病率。急性期的心血管表现可包括心肌损伤本身、心肌梗死、静脉血栓栓塞事件、心肌炎、Takotsubo 综合征和不同的心律失常事件。

中国武汉的一项著名研究报告称,高达 7%的 COVID-19 死亡归因于心肌炎^[12]。心肌炎的诊断主要依赖于临床表现和心脏生物标志物,这导致了对病例的高估。考虑到并非所有患者都是根据心肌炎的常规诊断标准诊断的,重要的是不同时期、不同地区 COVID-19 相关的心肌炎患病率可能会有所不同。一项前瞻性多中心队列研究发现,只有 12.6%的 COVID-19 合并心脏受累的年轻竞技运动员符合心肌炎临床指征^[13]。如果将范围从心肌炎扩大到心肌损伤,则发病率差距会比较大。研究表明,很大一部分重症患者会出现严重的心肌损伤。武汉研究人员报告称,约 12.5%的患者表现出严重的心肌损伤^[14]。同样,一项涉及 187 名被诊断患有 COVID-19 的患者的回顾性研究发现,近 27% 的患者肌钙蛋白 (TnT) 水平升高。2022 年 12 月国内疫情放开防控期间,感染奥密克戎病毒株的患者经常出现高心肌损伤率,表现为高心肌酶和临床表现。

在 COVID-19 相关心肌损伤中,临床表现差异很大,从无症状的心肌肌钙蛋白升高到心脏骤停^[4, 15, 16]。此外,心血管表现可能贯穿 COVID-19 的整个病程^[4]。心电图异常改变和肌钙蛋白水平升高通常应被视为心脏受累的体征^[17]。需要警惕的是,一些患者可能出现急性心力衰竭和心源性休克,但最初未出现心脏症状^[18]。

COVID-19 患者心肌损伤的识别是一项挑战，因为与心肌损伤相关的几种生物标志物与 COVID-19 间接相关^[19]。虽然心肌损伤生物标志物的显著变化通常被用作诊断 COVID-19 患者心肌损伤的标准，但重要的是要考虑到这些生物标志物的水平会受到各种因素的影响，包括感染和缺氧。Han 等^[19]进行的一项研究表明，某些指标(如肌红蛋白、肌酸激酶同工酶、N 端脑利钠肽前体和 cTnI)与 COVID-19 患者的严重程度和死亡率有关，其他因素包括血清淀粉样蛋白 A、IL-6、乳酸脱氢酶、D-二聚体和淋巴细胞在监测 COVID-19 感染方面显示出积极作用。此外，已发现 CRP 和 D-二聚体水平升高与 COVID-19 患者的死亡率密切相关。综上所述，COVID-19 患者的心肌损伤不仅是病理过程中的常见表现，也是这些患者预后不良的危险因素。

2.2 COVID-19 合并心肌损伤相关机制

有许多研究强调了导致 COVID-19 诱发的心肌损伤的直接和间接机制。在本文中，将在以下部分讨论直接和间接机制。

2.2.1 直接组织损伤

Oudit 等^[20]报道，在死于 COVID-19 的患者中，约 35%的心脏显示存在 SARS-CoV 病毒 RNA。在体外观察到 SARS-CoV-2 诱导的细胞凋亡^[21]。Lindner 及其同事进行的另一项研究表明，在使用咽拭子测试诊断为 COVID-19 的 39 名患者中，根据尸检，在 24 名患者的心脏中检测到 SARS-CoV-2 病毒的存在。此外，据报道，在 16 例病例中，心脏组织中的病毒载量拷贝数高于 1000 拷贝/ μg RNA^[22]。SARS-CoV 病毒对心肌造成直接损害的一种可能解释是它能够结合心脏上皮细胞表面的 ACE2 受体。ACE2 在心肌细胞、周细胞、成纤维细胞、内皮细胞、心外膜脂肪细胞和平滑肌中的表达很高^[23, 24]。在 SARS-CoV-2 感染后迅速合并心肌损伤的患者中，心肌活检显示间质组织中有病毒颗粒，但心肌细胞中没有病毒颗粒^[25]。尽管病毒对心脏的直接损害较为认可，但仍有许多问题需要回答。

2.2.2 全身性过度炎症反应和细胞因子风暴

免疫系统在保护身体免受细菌、病毒和其他生物体造成的损害方面起着至关

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/827051001134006166>