

· 综述 ·

## 合并心血管基础疾病的新型冠状病毒肺炎老年患者的临床特点与管理

王威<sup>1</sup>, 张颖倩<sup>1</sup>, 李中轩<sup>2</sup>, 周瑾<sup>3</sup>, 陈韵岱<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>解放军总医院第一医学中心心血管内科, 北京 100853; <sup>2</sup>解放军总医院第七医学中心心血管内科, 北京 100700; <sup>3</sup>解放军总医院第八医学中心卫勤部, 北京 100094)

**【摘要】** 合并有心血管基础疾病的老年患者更容易感染新型冠状病毒, 在感染后更容易发展为重症患者, 死亡风险也更高, 对于这类患者的部分用药仍存在较大争议, 是新型冠状病毒肺炎治疗的难点之一。本文就近期合并心血管基础疾病的新型冠状病毒肺炎老年患者临床特点与管理作一综述。

**【关键词】** 老年人; 新型冠状病毒肺炎; 心血管疾病

**【中图分类号】** R373.1; R541; R184

**【文献标志码】** A

**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.044

## Clinical characteristics and management of the infection with coronavirus disease 2019 in the elderly patients with underlying cardiovascular diseases

WANG Wei<sup>1</sup>, ZHANG Ying-Qian<sup>1</sup>, LI Zhong-Xuan<sup>2</sup>, ZHOU Jin<sup>3</sup>, CHEN Yun-Dai<sup>1\*</sup>

(<sup>1</sup>Department of Cardiology, First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>2</sup>Department of Cardiology, Seventh Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; <sup>3</sup>Medical Service Department, Eighth Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

**【Abstract】** The elderly patients with underlying cardiovascular diseases are more vulnerable to the coronavirus disease 2019 (COVID-19). These patients run higher risk of becoming severe cases and death. Some of the drugs used in such patients remain controversial. This paper reviews the clinical characteristics of the COVID-19 and its management in the elderly patients with underlying cardiovascular diseases.

**【Key words】** aged; coronavirus disease 2019; cardiovascular diseases

*This work was supported by National Key Projects for Developing Scientific Research Instrument (81827808).*

*Corresponding author: CHEN Yun-Dai, E-mail: cyundai@vip.163.com*

新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP) 又称 2019 冠状病毒病 (coronavirus disease 2019, COVID-19), 病原体为  $\beta$  冠状病毒属的新型冠状病毒(2019 novel coronavirus, 2019-nCoV)。目前最主要的传染源是 2019-nCoV 感染的患者, 甚至可能包括隐性感染者<sup>[1]</sup>。COVID-19 是按甲类传染病管理的一种乙类传染病, 主要通过呼吸道飞沫传播、接触传播, 以及可能的粪-口传播、气溶胶传播、母婴传播等传播途径实现持续的人际传播<sup>[2]</sup>。2019-nCoV 各年龄段人群普遍易感, 但老年人和合并有心血管疾病等基础疾病的人群感染的风险可能增加<sup>[3]</sup>。有研究指出在重症监护病房接受治疗的 COVID-19 患者年龄更大, 合并基础疾病的比例更

高<sup>[4]</sup>。在全国 COVID-19 死亡病例中, 80% 以上为年龄  $\geq 60$  岁老年人, 75% 以上合并有心血管疾病等 1 种以上基础疾病<sup>[5]</sup>。与其他人群相比, 合并基础疾病的老年男性病死率更高<sup>[6-8]</sup>。合并有心血管基础疾病的老年患者更容易感染 2019-nCoV, 在感染后更容易发展为重症患者, 死亡风险也更高。现就合并心血管基础疾病的 COVID-19 老年患者临床特点与临床管理的研究进展作一综述。

### 1 合并心血管基础疾病的 COVID-19 老年患者临床特点

老年患者感染 2019-nCoV 后肺部症状更重, 全身症状也更多<sup>[9]</sup>。合并心血管疾病等基础疾病的

收稿日期: 2020-02-27; 接受日期: 2020-03-01

基金项目: 国家重大科研仪器研制项目(81827808)

通信作者: 陈韵岱, E-mail: cyundai@vip.163.com

老年患者更易感染 2019-nCoV, 感染后更容易发展为重型、危重型 COVID-19, 这类患者在死亡患者中也占有更大比例。早在 2003 年严重急性呼吸综合征(severe acute respiratory syndrome, SARS)疫情之后, 就有研究表明, 同为冠状病毒的 SARS-CoV 有引起急性病毒性心肌炎可能, 并可通过改变血流动力学引起肺动脉高压和右心功能受损<sup>[10]</sup>。合并心脑血管病的 SARS 患者发展为重症和发生多器官功能衰竭的相对风险分别是未合并基础疾病 SARS 患者的 1.819 倍和 1.974 倍<sup>[11]</sup>。深圳某医院收治的危重型 COVID-19 患者中, 平均年龄为 63 岁, 有 1/3 合并有高血压等心血管基础疾病<sup>[12]</sup>。对于这类合并心血管基础疾病的老年患者来说, 在治疗 COVID-19 的同时, 也要格外关注他们的心脏表现, 对心血管系统的有效干预是成功救治此类患者不可或缺的临床管理措施。

2019-nCoV 感染诱发合并基础疾病的老年患者心血管症状和疾病的作用机制目前尚不十分清楚, 可能与以下 3 种机制有关。

### 1.1 2019-nCoV 对心血管系统的直接作用

有动物实验研究发现, 同为冠状病毒的 SARS-CoV 感染可以导致血管紧张素转化酶 2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2) 表达显著下调, 同时伴有心肌损伤。而在有心肌受累 SARS 患者中, ACE2 的表达也出现显著下调<sup>[13]</sup>。血管紧张素 II(angiotensin II, Ang II) 在 ACE2 作用下可转化为 Ang(1-9) 或 Ang(1-7), 从而发挥调节血压、改善心功能和抗动脉粥样硬化斑块形成等作用<sup>[14]</sup>。而 2019-nCoV 可能和 SARS-CoV 同样对 ACE2 具有高亲和力<sup>[15]</sup>。因此, 当病毒感染导致 ACE2 表达下调时, 也就削弱了相关的心血管保护作用, 导致患者在感染 2019-nCoV 时, 心血管系统症状和疾病的发生率明显提高<sup>[16]</sup>。此外, 病毒经过 ACE2 感染细胞, 可能导致患者体内 T-helper-1(Th1) 细胞和 T-helper-2(Th2) 细胞反应失衡, 并进一步引发细胞炎症因子风暴, 这一过程也可能是 COVID-19 患者心肌损伤机制之一。在武汉最早确诊的 COVID-19 病例中, 有 12% 的病例存在超敏心肌肌钙蛋白 I(high-sensitivity cardiac troponin I, hs-cTn I) 水平异常升高的 心脏损伤, 占重症监护病房收治病例的 31%<sup>[17]</sup>。

### 1.2 COVID-19 引起的病理生理改变对心血管系统的作用

COVID-19 最主要的病理特征为肺部急性炎症反应, 肺组织中炎症反应失控, 免疫反应过度激活,

肺毛细血管内皮细胞以及肺泡上皮细胞弥漫性损伤<sup>[18]</sup>。当大面积肺泡弥散和氧合功能受损时, 肺通气血流比值失衡, 肺血管床有效容积下降, 进一步加重缺氧, 而缺氧又会引起肺血管收缩、肺动脉压升高。此外, 有研究显示 COVID-19 重型和危重型患者血浆白蛋白水平明显降低<sup>[19]</sup>, 低蛋白血症以及由此引发的低胶体渗透压会导致肺内渗出增加, 可能导致缺氧加剧、肺动脉压升高以及组织器官的低灌注。合并有心血管基础疾病的老年患者心脏、肾脏等器官储备功能较低, 本就对缺血缺氧较为敏感, 感染 2019-nCoV 会对这类患者的心功能尤其是右心功能造成显著的影响。

### 1.3 COVID-19 治疗用药与心血管疾病用药的药物相互作用

从《北京协和医院关于“新型冠状病毒感染的肺炎”诊疗建议方案(V2.0)》到《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)》等诊疗方案均建议使用洛匹那韦/利托那韦(LPV/r) 治疗 COVID-19, 利托那韦可以抑制细胞色素 P450 家族中的 CYP3A 酶, 从而抑制 CYP3A 酶介导的洛匹那韦代谢, 来提高后者的有效浓度持续时间。因此, 在与经肝 CYP3A4 代谢且具有高度首过效应的药品如胺碘酮、利伐沙班、华法林、阿托伐他汀、瑞舒伐他汀、辛伐他汀、非洛地平、硝苯地平药物合用时, 会导致这些药品浓度增加、发生严重甚至致命事件。而这些药物是合并心血管疾病的老年患者经常服用的。此外, LPV/r 还有可能引发血脂异常、PR 间期延长等改变, 可增加急性心肌梗死和心脏传导阻滞的风险<sup>[20]</sup>。相较于其他 COVID-19 患者, 合并心血管疾病的老年患者接受抗病毒治疗时要面对更大的风险。

## 2 合并心血管基础疾病的 COVID-19 老年患者的临床管理

在感染 2019-nCoV 后, 机体对高烈度的病毒感染产生免疫应答, 在自然杀伤细胞/巨噬细胞、Th1 细胞/巨噬细胞等免疫体系之间形成不断放大的正反馈调节<sup>[21]</sup>, 体内受细胞因子调控的促/抗免疫机制失衡, 炎症因子大量释放, 形成炎症因子风暴。在这样的情况下, 合并心血管基础疾病的老年患者原有心血管系统的症状和疾病的发生率都会明显提高。上海首例 COVID-19 死亡病例为合并有高血压、心功能不全的 88 岁高龄患者, 患者死因是心力衰竭和全身多器官功能障碍, 而 COVID-19 是其死亡的诱因<sup>[16]</sup>。对于这类患者需要采取有针对性的临床管理策略, 从而对其进行更好的救治。

## 2.1 急性心肌梗死

确诊/临床诊断/疑似的 COVID-19 合并 ST 段抬高型心肌梗死的患者若无溶栓禁忌证,建议在三级隔离防护措施下转运至定点医院实施溶栓治疗。合并血流动力学不稳定者、有溶栓禁忌证者以及溶栓治疗失败的血流动力学不稳定的高危急性肺栓塞患者,原则上在三级隔离防护措施下转运至定点医院,经卫生行政部门或医院 COVID-19 专家组批准后可考虑在三级隔离防护措施下在负压导管室进行急诊介入治疗。确诊/临床诊断/疑似的 NCP 合并非 ST 段抬高型心肌梗死的患者原则上在三级隔离防护措施下转运至定点医院,低、中、高危患者建议以抗栓和优化药物治疗为主,危及生命的极高危且需要紧急血运重建者,经积极药物治疗后病情无明显改善时,经卫生行政部门或医院 COVID-19 专家组批准后可考虑在三级隔离防护措施下在负压导管室进行急诊介入治疗<sup>[22]</sup>。

## 2.2 高血压

在 ACE2 基因敲除的小鼠中,SARS 病毒拷贝数显著减少,这提示 ACE2 是病毒感染细胞的关键锚点<sup>[23]</sup>。2019-nCoV 的 S 蛋白与 ACE2 的结合能力比 SARS 病毒大 10~20 倍<sup>[24]</sup>。在动物试验中,应用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI)赖诺普利、血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)氯沙坦可以使 ACE2 的水平分别升高 4.7 倍和 2.8 倍<sup>[25]</sup>。在理论上,ACEI/ARB 类药物可能会促进 2019-nCoV 对细胞的感染。虽然有学者从 ACEI/ARB 类药物引起的 ACE2 升高可以在一定程度上减轻冠状病毒导致的肺损伤这一角度出发,认为对于已经感染 2019-nCoV 的患者来说,应当继续使用 ACEI/ARB 类药物<sup>[23,26,27]</sup>。但也有专家建议感染 COVID-19 的高血压患者应该停用 ACEI/ARB 类药物<sup>[14]</sup>。

## 2.3 心力衰竭

2019-nCoV 感染老年心血管病患者后可以通过直接损伤心肌或通过改变血流动力学导致患者心功能的进一步下降,而肺部感染也是心力衰竭加重最常见的诱因。对合并心血管基础疾病老年 COVID-19 患者来说,在诊治过程中要更加注意检测患者的心功能,及早应用抗生素控制并发的细菌(真菌)感染,维持心力衰竭患者出入量负平衡<sup>[16]</sup>。是否需要避免使用 ACEI/ARB 类的心力衰竭治疗药物目前尚有争议。

## 3 小结

对于 COVID-19 目前尚无特效治疗药物,合并

心血管疾病的老年患者易感染、易发展为重型/危重型、易死亡,是治疗的难点。对于合并心血管基础疾病的老年 COVID-19 患者的部分用药仍存在较大争议,对这类人群的救治需要更加小心谨慎,也需要格外关注最新的研究进展,及时调整治疗措施。目前我国抗击疫情已取得有目共睹的成就,但正如一位流行病学专家所言,“我们只听到时钟的滴答声,但从不知道现在是几点钟”。随着境外新增 COVID-19 病例数已超过中国境内,处在同一个命运共同体中的我们,要取得抗击疫情的全胜,仍需共同努力,在临床实践中不断攻克治疗难点,完善治疗措施。

## 【参考文献】

- [1] Mahase E. China coronavirus: mild but infectious cases may make it hard to control outbreak, report warns [J]. *BMJ*, 2020, 368: m325. DOI: 10.1136/bmj.m325.
- [2] Phelan AL, Katz R, Gostin LO. The novel coronavirus originating in Wuhan, China: challenges for global health governance [J]. *JAMA*, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1097. [Epub ahead of print].
- [3] World Health Organization. Novel coronavirus (2019-nCoV) advice for the public: myth busters. [2020-02-07]. <http://www.chinadailyhk.com/article/120406>.
- [4] 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. [Epub ahead of print].
- [5] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委员会新闻发布会[EB/OL]. [2020-02-04]. <http://news.cctv.com/zhibo/tuwen2016/gjwjw/index.shtml>. National Health Commission of People's Republic of China. Press Conference of National Health Commission[EB/OL]. [2020-02-04]. <http://news.cctv.com/zhibo/tuwen2016/gjwjw/index.shtml>.
- [6] Wang FS, Zhang C. What to do next to control the 2019-nCoV epidemic? [J]. *Lancet*, 2020, 395(10222): 391-393. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30300-7.
- [7] Rothe C, Schunk M, Sothmann P, et al. Transmission of 2019-nCoV infection from an asymptomatic contact in Germany [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMc2001468. [Epub ahead of print].
- [8] Holshue ML, DeBolt C, Linquist S, et al. First case of 2019 novel coronavirus in the United States [J]. *N Engl J Med*, 2020. DOI: 10.1056/NEJMoa2001191. [Epub ahead of print].
- [9] Chan JFW, Yuan S, Kok KH, et al. A familial cluster of pneumonia associated with the 2019 novel coronavirus indicating person-to-person transmission: a study of a family cluster [J]. *Lancet*, 2020, 395(10223): 514-523. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30154-9.
- [10] 潘世伟,林野,杨跃进. 严重急性呼吸综合征对心脏影响的初步分析 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(10): 731-733. Pan SW, Lin Y, Yang YJ, et al. The influence of severe acute re-

- spiratory syndrome on heart[J]. *Chin J Cardiol*, 2003, 31(10): 731-733.
- [11] 胡盛寿,杨跃进,朱曼璐,等. 心脑血管基础疾病对严重急性呼吸综合征病情和发生多器官功能障碍综合征的影响[J]. *中华医学杂志*, 2004, 84(15): 1257-1259.
- Hu SS, Yang YJ, Zhu ML, *et al.* Effects of underlying cerebrocardiovascular disease on the incidence of critical conditions and multiple organs dysfunction syndrome in severe acute respiratory syndrome cases[J]. *Natl Med J China*, 2004, 84(15): 1257-1259.
- [12] 陈莉,冯世艳,王福祥,等. 新型冠状病毒肺炎危重症患者的临床诊治(附12例报告)[J]. *中国临床医学*, 2020, 27(1): 1-4. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200236.
- Chen L, Feng SY, Wang FX, *et al.* Clinical diagnosis and treatment of critical patients with novel coronavirus pneumonia (report of 12 cases) [J]. *Chin J Clin Med*, 2020, 27(1): 1-4. DOI: 10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20200236.
- [13] Oudit GY, Kassiri Z, Jiang C, *et al.* SARS-coronavirus modulation of myocardial ACE2 expression and inflammation in patients with SARS [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(7): 618-625. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02153.x.
- [14] 张梅,李闯. 新型冠状病毒肺炎与心血管疾病[J]. *武警医学*, 2020, 31(2): 93-96. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.20200215.001.
- Zhang M, Li C. Novel coronavirus pneumonia and cardiovascular disease[J]. *Med J Chin PAP*, 2020, 31(2): 93-96. DOI: 10.14010/j.cnki.wjyx.20200215.001.
- [15] 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. [Epub ahead of print].
- [16] 郭栋,郭万刚,刘鹏云,等. 新型冠状病毒感染的心脏表现[J]. *心脏杂志*, 2020, 32(1): 1-3. DOI: 10.12125/j.chj.202001045.
- Guo D, Guo WG, Liu PY, *et al.* Cardiovascular manifestations of 2019-nCoV infection[J]. *Chin Heart J*, 2020, 32(1): 1-3. DOI: 10.12125/j.chj.202001045.
- [17] Huang C, Wang Y, Li X, *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.
- [18] 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>. [Epub ahead of print]
- Zhang JW, Hu X, Jin PF. Cytokine storm induced by SARS-CoV-2 and the drug therapy[J/OL]. *Chin Pharm J*, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/11.2162.R.20200225.1052.002.html>. [Epub ahead of print].
- [19] 房晓伟,梅清,杨田军,等. 2019新型冠状病毒感染的肺炎79例临床特征及治疗分析[J]. *中国药理学通报*, 2020, 36(4): 12-18. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.04.002.
- Fang XW, Mei Q, Yang TJ, *et al.* Clinical characteristics and treatment strategies of 79 patients with COVID-19[J]. *Chin Pharmacol Bulletin*, 2020, 36(4): 12-18. DOI: 10.3969/j.issn.1001-1978.2020.04.002.
- [20] 杨铭耀,高杨杨,邹炎洁,等. 超说明书应用洛匹那韦/利托那韦治疗新型冠状病毒肺炎的临床药学指引[J/OL]. *中国医院药学杂志*, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200225.1458.006.html>. [Epub ahead of print].
- Yang MY, Gao YY, Zou YJ, *et al.* Pharmacological recommendations on the off-label use of Lopinavir/ritonavir for treatment of coronavirus disease 2019 [J/OL]. *Chin J Hosp Pharm*, 2020. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/42.1204.R.20200225.1458.006.html>. [Epub ahead of print].
- [21] Shimabukuro-vornhagen A, Gödele P, Subklewe M, *et al.* Cytokine release syndrome [J]. *J Immunother Cancer*, 2018, 6(1): 56. DOI: 10.1186/s40425-018-0343-9.
- [22] 韩雅玲,丁世芳,王海昌,等. 新型冠状病毒肺炎疫情期间军队医院心血管急危重症患者临床管理原则专家共识[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(2): 112-117.
- Han YL, Ding SF, Wang HC, *et al.* Expert consensus on clinical management of patient with emergent high-risk cardiovascular disease during the epidemic period of novel coronavirus pneumonia in military hospitals[J]. *Med J Chin PLA*, 2020, 45(2): 112-117.
- [23] Kuba K, Imai Y, Rao S, *et al.* A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus-induced lung injury [J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 875-879. DOI: 10.1038/nm1267.
- [24] Wrapp D, Wang N, Corbett K, *et al.* Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation [J]. *Science*, 2020. DOI: 10.1126/science.abb2507. [Epub ahead of print].
- [25] Ferrario C, Jessup J, Chappell M, *et al.* Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2 [J]. *Circulation*, 2005, 111(20): 2605-2610. DOI: 10.1161/circulationaha.104.510461.
- [26] Nicholls J, Peiris M. Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS[J]. *Nat Med*, 2005, 11(8): 821-822. DOI: 10.1038/nm0805-821.
- [27] 李红芳,邓勇志. 高血压患者感染新型冠状病毒:原用 ACEI 或 ARB 是否应继续使用[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(3): 204-208. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.002.
- Li HF, Deng YZ. Patients with hypertension complicated with SARS-CoV-2: should ACEI or ARB to be continued or not[J]. *J Clin Cardiol*, 2020, 36(3): 204-208. DOI: 10.13201/j.issn.1001-1439.2020.03.002.

(编辑: 门可)