

新型冠状病毒感染患者心律失常的类型及机制

赵耀 张芹 黄新苗 郭志福 曹江

【摘要】 新型冠状病毒感染 (COVID-19) 不仅累及呼吸系统, 还会累及肺外器官, 尤其是心血管系统。其中, 心律失常是 COVID-19 患者潜在的、危及生命的并发症。该文介绍 COVID-19 患者心律失常的类型及机制。

【关键词】 新型冠状病毒感染; 心电图; 心律失常
doi: 10.3969/j.issn.1673-6583.2023.06.014

多项研究显示新型冠状病毒感染 (COVID-19) 可累及肺外器官, 尤其是心血管系统^[1-2]。COVID-19 患者可能会伴发房性和室性心律失常、心肌炎、血栓栓塞事件、急性冠脉综合征、心力衰竭和心源性休克等。其中, 心律失常是 COVID-19 患者潜在危及生命的并发症^[3]。

1 COVID-19 患者心律失常类型

1.1 心房颤动、心房扑动

心房颤动 (AF) 是 COVID-19 患者中最常见的心律失常, 其发生率为 15%~30%^[4]。大量证据表明 AF 与全身炎症状态有关。COVID-19 感染会导致 C 反应蛋白和白细胞介素 (IL)-6 水平升高, 重症 COVID-19 患者的 AF 发病率升高。1 项对 301 例重症患者的研究表明, 新发 AF 的发生率高达 14.9%^[5]。

AF 不仅与重症 COVID-19 有关, 并且与住院死亡率独立相关^[6]。1 项纳入 3 970 例 COVID-19 住院患者的回顾性分析显示, AF/心房扑动 (AFL) 的发生率为 10%; 新发 AF 和 AFL 患者年龄较大, 炎症标志物及心肌损伤标志物水平升高。与 COVID-19 住院患者相比, 流感患者 AF 与 AFL 发生率相似, 但 AF 死亡率较低^[7]。Mountantonakis 等^[8]纳入 13 个中心的 9 564 例 COVID-19 患者的回顾性分析显示, 这些患者中有 1 687 例 (17.6%) 发生 AF, 而其中 1 109 例 (65.7%) 是新发 AF。经倾向匹配分析后, AF 与较高的院内死亡风险独立相关。

与既往有 AF 病史的患者相比, 新发 AF 的院内死亡率风险升高 56%。

1.2 房室传导阻滞、病态窦房结综合征

COVID-19 患者新发房室传导阻滞的发生率为 1%~12%, 通常为过性^[9]。新发房室传导阻滞, 如二度莫氏 II 型房室传导阻滞或 2:1 房室传导阻滞, 可能进展为完全性心脏传导阻滞^[10]。COVID-19 患者心脏传导阻滞与预后不良相关, 尤其在合并高血压和糖尿病时^[11-12]。

少数 COVID-19 感染患者发生严重窦性心动过缓, 这可能是由于窦房结细胞中血管紧张素转换酶 (ACE) 2 高表达, 而 COVID-19 病毒通过与 ACE2 受体相互作用, 进入宿主细胞。缓慢性心律失常可能反映急性疾病严重程度, 也提示预后不良^[11]。

1.3 室性心律失常、心脏骤停

COVID-19 患者室性心律失常 (VA) 的发生率为 1.6%~5.9%^[13-14]。COVID-19 患者的 VA 类型包括尖端扭转型室性心动过速 (TdP)、室性心动过速 (VT) 和心室颤动 (VF) 等。COVID-19 患者的急性心肌损伤显著增加了 VA 的风险^[14]。

2020 年 1 项针对美国纽约市院外心搏骤停病例的横断面研究显示, COVID-19 大流行时期院外心搏骤停的发病率较上年同期增加了 200%^[15]。心动过缓和快速性心律失常都可能是 COVID-19 患者心搏骤停的原因。血浆肌钙水平升高的危重 COVID-19 患者发生恶性 VA 和死亡的风险更高。此外, 感染 COVID-19 后 QRS 和 QTc 间期延长等心电图异常发生率增加^[16]。1 项包括 63 例 COVID-19 患者的研究表明, 与轻症患者相比, 重症

基金项目: 中央军委后勤保障部保健专项 (20BJZ11); 上海市“医苑新星”杰出青年人才计划卓越项目 (20224Z0007)
作者单位: 200433 上海, 海军军医大学第一附属医院心血管内科
通信作者: 黄新苗, E-mail: huangxinmiao@hotmail.com

COVID-19 患者发生 TdP 的风险更高^[17]。

2 COVID-19 患者异常心电图表现

2.1 QRS 波和房室传导的变化

COVID-19 患者可出现 QRS 电轴改变。McCullough 等^[18]分析了 756 例 COVID-19 患者的心电图,结果显示 13.8% 的患者为电轴左偏, 5.5% 为电轴右偏或右上偏; 11.8% 的患者出现传导异常, 1.5% 出现左束支传导阻滞, 7.8% 出现右束支传导阻滞, 2.5% 出现非特异性室内传导阻滞, 2.6% 出现房室传导阻滞。

2.2 ST 段与 T 波改变

COVID-19 患者可出现 ST 段与 T 波改变, 这可能是由病毒感染所致的心肌梗死、心肌炎及微血栓形成导致^[19]。Barman 等^[20]分析了 219 例 COVID-19 住院患者的心电图,结果显示与非重症感染者相比,重症感染者 ST 段压低 (28% 对 14%, $P=0.012$)、T 波倒置 (29% 对 16%, $P=0.018$)、ST-T 段改变 (36% 对 21%, $P=0.014$) 及碎裂 QRS 波 (17% 对 7%, $P=0.036$) 的发生率显著升高。多项研究均证实了 ST 段和 T 波变化与 COVID-19 患者心脏损伤和死亡的关系^[18,21]。Chen 等^[21]认为异常 T 波的数量是心肌损伤的指标 (OR=2.36, 95%CI: 1.38~4.04, $P=0.002$), 并且 T 波改变是死亡率的预测因子 (HR=3.57, 95%CI: 1.40~9.11, $P=0.008$)。

2.3 QT 间期改变

COVID-19 患者可出现 QT 间期延长, 这可能是 COVID-19 病毒感染的直接损伤引起, 也可能是药物所致。QT 间期改变可引起 TdP 而致命。1 项国际多中心研究纳入了 110 例 COVID-19 患者, 其中 14% 在住院 7 d 后 QTc 间期延长, 3.6% 发生了致命性心律失常^[22]。在 COVID-19 流行的早期, 阿奇霉素、氯喹、羟氯喹、洛匹那韦以及利托那韦等常用于临床治疗的药物, 会延长 QT 间期^[23]。部分患者在使用羟氯喹后发生了 TdP, 从而停药^[24]。目前, 治疗 COVID-19 已较少使用延长 QT 间期的药物。

3 COVID-19 患者发生心律失常的机制

3.1 心肌炎

COVID-19 可通过心肌细胞表面的 ACE2 受体直接感染心脏^[25]。COVID-19 病毒阻碍血管紧张素 II 与 ACE2 的结合, 下调 ACE2 受体的表达, 导致血管紧张素 II 的累积。血管紧张素 II 可以作用

于 ACE1 受体导致心肌出现促炎状态^[26]。1 项研究显示, COVID-19 表面的刺突蛋白可通过损害人心肌细胞的线粒体功能, 导致心肌炎等心脏功能障碍^[27]。有研究从感染后死亡患者的心肌组织中检测到 COVID-19, 证实了该病毒可直接感染心脏^[25]。

COVID-19 感染导致淋巴细胞和单核细胞过度活化, 引发细胞因子风暴及全身炎症反应^[28]。多项研究显示, 肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 可对心房结构和电重构产生直接影响, 增加 AF 易感性^[29]。IL-6 会使细胞膜表面的桥粒蛋白移位, 导致细胞膜损伤和炎症性水肿, 发生电传导障碍, 从而导致心律失常^[30]。另外, COVID-19 也可激活 CD8⁺T 淋巴细胞, 进而引起心肌炎^[31]。

心肌炎是 mRNA 型 COVID-19 疫苗的罕见不良反应之一, 其机制尚不明确。目前认为 COVID-19 表面的刺突蛋白与自身抗原之间的分子模拟导致细胞因子表达失调, 并对 mRNA 产生免疫反应, 导致某些个体的免疫通路激活和失调^[32]。国外疫苗不良事件报告系统中报告了 1 226 例心肌炎病例, 67% 发生在第二次接种后, 其中 79% 是男性, 多数年龄 < 24 岁。这提示在 mRNA 疫苗相关性心肌炎方面, 年轻男性易感性更高, 但目前其机制尚不清楚^[33]。

3.2 心肌缺血和负荷增加

COVID-19 患者心肌缺血可能由过度炎症反应所致。过度炎症反应导致内皮功能失调、血管收缩, 引发急性冠状动脉综合征。另外, 细胞因子如 IL-6 和 TNF- α 可耗竭凝血和纤溶系统, 导致出血或血栓形成。

COVID-19 患者的心肌缺血也可能由内皮损伤引起的微血管功能障碍所致, 这主要是 ACE2 受体的下调触发激肽释放酶-缓激肽系统, 导致血管通透性增加。COVID-19 患者的心肌缺血还可能由病毒介导的血管炎所致。COVID-19 病毒可通过 ACE2 受体穿透血管内皮细胞, 导致炎症反应和细胞凋亡^[34]。

COVID-19 患者右心负荷增加可发生于肺栓塞, 或继发于急性呼吸窘迫综合征、败血症或心力衰竭。肺动脉高压和缺氧患者的右心房压力增加以及交感神经张力增加, 可能会增加房性快速性心律失常的风险^[35]。

3.3 心包炎

26% 的 COVID-19 心包炎患者出现急性心电图异常, 包括 AF、ST-T 变化、心动过速-心动过

缓综合征,以及与急性心包炎相关的改变等。然而,对于存在急性心包炎相关的 ST-T 变化的患者,则很难评估是否为 COVID-19 相关或药物相关的心电图变化^[36]。

3.4 低氧

COVID-19 患者最常见的临床表现是呼吸道受累,严重时发展为急性呼吸窘迫综合征。缺氧导致无氧糖酵解,细胞内 pH 值降低和钙离子水平升高,心肌细胞动作电位改变,进而导致早期和晚期后除极的发生,最终触发房性和室性心律失常。缺氧也会导致钾离子水平升高,从而增加细胞兴奋性和电传导速度。缺氧还可使间隙连接中的连接蛋白 43 失活,使电耦合降低而组织各向异性增加^[37]。

3.5 电解质与容量失衡

COVID-19 感染导致的电解质紊乱与容量失衡可引起各种心律失常。COVID-19 会下调 ACE2 受体,降低 ACE2 对肾素-血管紧张素-醛固酮系统的反馈作用^[38],这会导致钠和水的重吸收增加和钾的排泄增加。血容量的增加导致心房牵拉,低钾血症导致心肌细胞超极化,这些均会造成心律失常。Shi 等^[1]报道了 416 例 COVID-19 住院患者,其中感染相关腹泻、急性肾损伤和电解质紊乱发生率分别为 3.8%、1.9% 和 7.2%。

3.6 基础心脏疾病或药物不良反应

患有先天性心脏病、心力衰竭以及遗传性心律失常综合征,如长 QT 综合征(LQTS)和 Brugada 综合征等基础心脏病的患者更易发生心律失常。LQTS 患者通常有正常的 QTc 间期,但发生 QT 间期延长和恶性心律失常的风险较高。Brugada 综合征会增加室性心律失常和心源性猝死的风险。发热会增加 Brugada 综合征患者心搏骤停的发生率^[39]。

常用于治疗 COVID-19 患者的药物,如羟氯喹、阿奇霉素和洛匹那韦等,会通过抑制细胞色素 P450 改变药物代谢,加剧药物延长 QT 间期的作用,增加心律失常风险^[40]。

4 小结

COVID-19 患者心律失常发生率约为 6%~17%,尽管其中大多数无需特殊处理,但仍可能发生恶性心律失常。COVID-19 患者发生房性或室性心律失常预示着更高的住院死亡风险。临床医生要在诊疗过程中关注心律失常的发生情况,并避免使用可能诱发或加重心律失常的药物。

参 考 文 献

- [1] 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, 5(7):802-810.
- [2] Della Rocca DG, Magnocavallo M, Lavalle C, et al. Evidence of systemic endothelial injury and microthrombosis in hospitalized COVID-19 patients at different stages of the disease[J]. J Thromb Thrombolysis, 2021, 51(3):571-576.
- [3] Driggin E, Madhavan MV, Bikdeli B, et al. Cardiovascular considerations for patients, health care workers, and health systems during the COVID-19 pandemic[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(18):2352-2371.
- [4] Berman JP, Abrams MP, Kushnir A, et al. Cardiac electrophysiology consultative experience at the epicenter of the COVID-19 pandemic in the United States[J]. Indian Pacing Electrophysiol J, 2020, 20(6):250-256.
- [5] Ergün B, Ergun B, Sözmen MK, et al. New-onset atrial fibrillation in critically ill patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. J Arrhythm, 2021, 37(5):1196-1204.
- [6] Peltzer B, Manocha KK, Ying XH, et al. Outcomes and mortality associated with atrial arrhythmias among patients hospitalized with COVID-19[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2020, 31(12):3077-3085.
- [7] Musikantow DR, Turagam MK, Sartori S, et al. Atrial fibrillation in patients hospitalized with COVID-19: incidence, predictors, outcomes, and comparison to influenza[J]. JACC Clin Electrophysiol, 2021, 7(9):1120-1130.
- [8] Mountantonakis SE, Saleh M, Fishbein J, et al. Atrial fibrillation is an Independent predictor for in-hospital mortality in patients admitted with SARS-CoV-2 infection[J]. Heart Rhythm, 2021, 18(4):501-507.
- [9] Wang Y, Wang Z, Tse G, et al. Cardiac arrhythmias in patients with COVID-19[J]. J Arrhythm, 2020, 36(5):827-836.
- [10] Dagher L, Wanna B, Mikdadi G, et al. High-degree atrioventricular block in COVID-19 hospitalized patients[J]. Europace, 2021, 23(3):451-455.
- [11] Chinitz JS, Goyal R, Harding M, et al. Bradyarrhythmias in patients with COVID-19: marker of poor prognosis?[J]. Pacing Clin Electrophysiol, 2020, 43(10):1199-1204.
- [12] Manolis AS, Manolis AA, Manolis TA, et al. COVID-19 infection and cardiac arrhythmias[J]. Trends Cardiovasc Med, 2020, 30(8):451-460.
- [13] Bhatla A, Mayer MM, Adusumalli S, et al. COVID-19 and cardiac arrhythmias[J]. Heart Rhythm, 2020, 17(9):1439-1444.
- [14] Guo T, Fan YZ, Chen M, et al. Cardiovascular implications of fatal outcomes of patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. JAMA Cardiol, 2020, 5(7):811-818.
- [15] Lai PH, Lancet EA, Weiden MD, et al. Characteristics associated with out-of-hospital cardiac arrests and resuscitations during the novel coronavirus disease 2019 pandemic in New York city[J]. JAMA cardiol, 2020, 5(10):1154-1163.

- [16] Bertini M, Ferrari R, Guardigli G, et al. Electrocardiographic features of 431 consecutive, critically ill COVID-19 patients: an insight into the mechanisms of cardiac involvement[J]. *Europace*, 2020, 22(12):1848-1854.
- [17] Alareedh M, Nafakhi H, Shaghee F, et al. Electrocardiographic markers of increased risk of sudden cardiac death in patients with COVID-19 pneumonia[J]. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 2021, 26(3):e12824.
- [18] McCullough SA, Goyal P, Krishnan U, et al. Electrocardiographic findings in coronavirus disease-19: insights on mortality and underlying myocardial processes[J]. *J Card Fail*, 2020, 26(7):626-632.
- [19] Kariyanna PT, Sutarjono B, Grewal E, et al. A systematic review of COVID-19 and myocarditis[J]. *Am J Med Case Rep*, 2020, 8(9):299-305.
- [20] Barman HA, Atici A, Alici G, et al. The effect of the severity COVID-19 infection on electrocardiography[J]. *Am J Emerg Med*, 2021, 46:317-322.
- [21] Chen L, Feng Y, Tang J, et al. Surface electrocardiographic characteristics in coronavirus disease 2019: repolarization abnormalities associated with cardiac involvement[J]. *ESC heart fail*, 2020, 7(6):4408-4415.
- [22] Santoro F, Monitillo F, Raimondo P, et al. QTc interval prolongation and life-threatening arrhythmias during hospitalization in patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19): results from a multicenter prospective registry[J]. *Clin Infect Dis*, 2021, 73(11):e4031-e4038.
- [23] Giudicessi JR, Noseworthy PA, Friedman PA, et al. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc-prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for coronavirus disease 19 (COVID-19)[J]. *Mayo Clin Proc*, 2020, 95(6):1213-1221.
- [24] Mercurio NJ, Yen CF, Shim DJ, et al. Risk of QT interval prolongation associated with use of hydroxychloroquine with or without concomitant azithromycin among hospitalized patients testing positive for coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *JAMA Cardiol*, 2020, 5(9):1036-1041.
- [25] Lindner D, Fitzek A, Bräuninger H, et al. Association of cardiac infection with SARS-CoV-2 in confirmed COVID-19 autopsy cases[J]. *JAMA cardiol*, 2020, 5(11):1281-1285.
- [26] Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with covid-19[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(17):1653-1659.
- [27] Huynh TV, Rethi L, Lee TW, et al. Spike protein impairs mitochondrial function in human cardiomyocytes: mechanisms underlying cardiac injury in COVID-19[J]. *Cells*, 2023, 12(6):877.
- [28] Huang C, Wang Y, Li XW, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China[J]. *Lancet*, 2020, 395(10223):497-506.
- [29] Mohanty S, Trivedi C, Della Rocca DG, et al. Thromboembolic risk in atrial fibrillation patients with left atrial scar post-extensive ablation: a single-center experience[J]. *JACC Clin electrophysiol*, 2021, 7(3):308-318.
- [30] Nabeh OA, Helaly MM, Menshawey R, et al. Contemporary approach to understand and manage COVID-19-related arrhythmia[J]. *Egypt Heart J*, 2021, 73(1):76.
- [31] Siripanthong B, Nazarian S, Muser D, et al. Recognizing COVID-19-related myocarditis: the possible pathophysiology and proposed guideline for diagnosis and management[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9):1463-1471.
- [32] Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines[J]. *Circulation*, 2021, 144(6):471-484.
- [33] Varney JA, Dong VS, Tsao T, et al. COVID-19 and arrhythmia: an overview[J]. *J Cardiol*, 2022, 79(4):468-475.
- [34] Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19[J]. *Lancet*, 2020, 395(10234):1417-1418.
- [35] Klok FA, Kruip MJHA, van der Meer NJM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19[J]. *Thromb Res*, 2020, 191:145-147.
- [36] Gargano JW, Wallace M, Hadler SC, et al. Use of mRNA COVID-19 vaccine after reports of myocarditis among vaccine recipients: update from the advisory committee on immunization practices—United States, June 2021[J]. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2021, 70(27):977-982.
- [37] Lazzarini PE, Boutjdir M, Capecchi PL. COVID-19, arrhythmic risk, and inflammation: mind the gap![J]. *Circulation*, 2020, 142(1):7-9.
- [38] Chen D, Li X, Song Q, et al. Assessment of hypokalemia and clinical characteristics in patients with coronavirus disease 2019 in Wenzhou, China[J]. *JAMA Netw Open*, 2020, 3(6):e2011122.
- [39] Wu CI, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19, and inherited arrhythmia syndromes[J]. *Heart Rhythm*, 2020, 17(9):1456-1462.
- [40] Paniri A, Hosseini MM, Rasoulinejad A, et al. Molecular effects and retinopathy induced by hydroxychloroquine during SARS-CoV-2 therapy: role of CYP450 isoforms and epigenetic modulations[J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 886:173454.

(收稿:2023-01-14 修回:2023-10-07)

(本文编辑:丁媛媛)