

DOI:10.16781/j.CN31-2187/R.20211120

• 病例报告 •

## 德尔塔变异株感染并发有症状心动过缓 1 例报告

李悦<sup>1</sup>, 刘玲梅<sup>1</sup>, 丁尚<sup>2</sup>, 史丽霞<sup>3\*</sup>

1. 天津市海河医院(天津市呼吸疾病研究所)心内科, 天津 300350

2. 天津市海河医院(天津市呼吸疾病研究所)普外科, 天津 300350

3. 天津市海河医院(天津市呼吸疾病研究所)呼吸与危重症医学科, 天津 300350

[关键词] 新型冠状病毒肺炎; 心动过缓; 严重急性呼吸综合征冠状病毒 2; 德尔塔变异株

[中图分类号] R 511; R 541.7

[文献标志码] B

[文章编号] 2097-1338(2022)11-1343-03

### Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 delta variant infection complicated with symptomatic bradycardia: a case report

LI Yue<sup>1</sup>, LIU Ling-mei<sup>1</sup>, DING Shang<sup>2</sup>, SHI Li-xia<sup>3\*</sup>

1. Department of Cardiology, Tianjin Haihe Hospital (Tianjin Institute of Respiratory Diseases), Tianjin 300350, China

2. Department of General Surgery, Tianjin Haihe Hospital (Tianjin Institute of Respiratory Diseases), Tianjin 300350, China

3. Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Tianjin Haihe Hospital (Tianjin Institute of Respiratory Diseases), Tianjin 300350, China

[Key words] coronavirus disease 2019; bradycardia; severe acute respiratory syndrome coronavirus 2; delta variant

[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(11): 1343-1345]

**1 病例资料** 患者男, 48岁, 因“咳嗽咳痰 2 d, 咽痛 1 d”于 2021 年 8 月 18 日入住我院。患者为船员, 自 2021 年 3 月起船上作业, 未下船, 途经印度尼西亚、马来西亚、新加坡等地, 8 月 16 日出现咳嗽、咳白痰, 8 月 17 日出现咽痛, 使用西瓜霜喷剂, 症状无明显缓解, 行严重急性呼吸综合征冠状病毒 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 核酸检测, 18 日回报结果为阳性, 收入我院。入院后体格检查: 体温 37℃, 脉率 78 min<sup>-1</sup>, 呼吸频率 18 min<sup>-1</sup>, 血压 122/90 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa), 血氧饱和度 98%。神清, 口唇无发绀, 双肺呼吸音清, 未闻及干湿啰音, 叩诊心界不大, 心率 78 min<sup>-1</sup>, 律齐, 心音有力, 各瓣膜区未闻及病理性杂音。既往体健。8 月 18 日胸部 CT 检查示: (1) 双肺上叶及左肺下叶炎性病变; (2) 双肺下叶胸膜下线, 考虑局部肺组织膨胀不全; (3) 右肺上叶局部支气管扩张; (4) 左肺局限性肺气肿; (5) 冠状动脉硬化; (6) 双侧局部胸膜增厚。氧合指数 392

mmHg。入院诊断为新型冠状病毒肺炎 (coronavirus disease 2019, COVID-19), 普通型。入院后查血常规、CRP、肝肾功能、电解质、D-二聚体、降钙素原、N 末端脑钠肽前体 (N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)、心肌标志物均正常。心电图示心率 65 min<sup>-1</sup>, 窦性心律。予口服阿比多尔 (每次 0.2 g, 每天 3 次) 抗病毒、乙酰半胱氨酸 (每次 600 mg, 每天 2 次) 化痰、连花清瘟胶囊 (每次 1.4 g, 每天 3 次) 清热解毒及吸氧 (2 L/min) 治疗。8 月 19 日患者出现发热, 体温最高 38.5℃, 予洛索洛芬钠片 (每次 60 mg, 每天 3 次) 口服抗炎治疗。8 月 20 日出现腹泻, 大便最多每天 3 次, 大便常规正常, 予蒙脱石散及益生菌对症治疗, 症状持续 1 周后缓解。8 月 21 日复查胸部 CT, 与 8 月 18 日比较双肺上叶、右肺中叶及双肺下叶新见多发斑片影, 边界不清; 双侧胸腔新见少量水样密度影。加用甲泼尼龙 40 mg, 每天 2 次静脉滴注以减轻炎症反应。8 月 22 日患者体温正常, 咳嗽、咳黏痰, 痰中带鲜红色血,

[收稿日期] 2021-11-04

[接受日期] 2022-03-09

[基金项目] 天津市卫生健康新型冠状病毒肺炎防治科技项目 (2020xkc03)。Supported by Prevention and Treatment of Coronavirus Disease 2019 Program of Tianjin (2020xkc03).

[作者简介] 李悦, 硕士, 主治医师。E-mail: woshidapp6@163.com

\*通信作者 (Corresponding author). Tel: 022-58830037, E-mail: slx272829@126.com

胸闷,病毒基因测序回报为德尔塔变异株;氧合指数 318 mmHg;查血常规示白细胞计数  $5.35 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比例 0.881,淋巴细胞比例 0.082,血小板计数  $95 \times 10^9/L$ 。CRP 32.772 mg/L,降钙素原 0.511 ng/mL,IL-6 19.2 pg/mL。予头孢曲松钠 2 g 每天 1 次静脉滴注抗感染,高流量吸氧,间断俯卧位通气治疗。8月25日氧合指数 191 mmHg,行胸部CT检查过程中,体位由平卧位至直立位改变时突发心动过缓,心率最低  $44 \text{ min}^{-1}$ ,无头晕、乏力、胸闷等不适,返回病房后出现头晕,心电图示心率  $39 \text{ min}^{-1}$ ,窦性心律(图1A),予异丙肾上腺素 1 mg+生理盐水 48 mL 持续泵入(1 mL/h),茶碱缓释片 0.1 g 每天 2 次口服、辅酶Q10 10 mg 每天 3 次口服营养心肌,停阿比多尔。急查NT-proBNP为 478 pg/mL,血钾 4.1 mmol/L,心肌标志物正常,COVID-19分型转为重型。8月26日晨心率  $64 \text{ min}^{-1}$ ,血压 128/66 mmHg,血氧饱和度 97%。氧合指数 287 mmHg。8月26日心电图可见交界性节律(图1B)。心脏彩色多普勒超声示三尖瓣轻度反流,左心室舒张功能下降,检查时患者心

率约  $49 \text{ min}^{-1}$ 。胸部X线片示双肺炎性病变,病变范围较前扩大。停头孢曲松,予哌拉西林他唑巴坦钠 4.5 g 每天 3 次静脉滴注抗感染治疗。8月27日动态心电图回报(记录时间为8月25日 15:38至8月26日 15:38):窦性心律,窦性心动过缓,房性逸搏,房性逸搏心律,交界性逸搏心律,间歇性二度 I 型房室传导阻滞,房性早搏,有时成对出现,室性早搏(平均心率  $49 \text{ min}^{-1}$ ,最慢心率  $34 \text{ min}^{-1}$ ,未见大于 2 s 的停搏)。氧合指数 300 mmHg。晨起停止异丙肾上腺素静脉泵入,停用该药后,心率波动于  $52 \sim 70 \text{ min}^{-1}$ ,窦性心律,甲泼尼龙减量至 40 mg 每天 1 次静脉滴注。8月28日IL-6、CRP正常;自该日起氧合指数  $>300 \text{ mmHg}$ 。8月30日复查胸部CT,肺部炎症较前好转,停哌拉西林他唑巴坦钠、甲泼尼龙。8月31日COVID-19分型转为普通型。9月1日起患者心率恢复至入院时水平。9月7日患者病情平稳,连续 2 d SARS-CoV-2 核酸检测为阴性后出院。2周后门诊复查,心率  $92 \text{ min}^{-1}$ ,无头晕、乏力等症状。

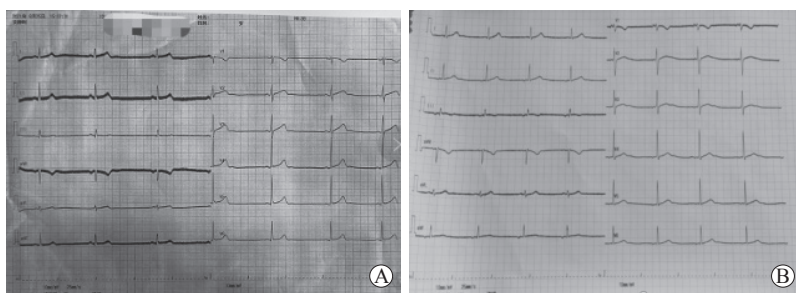


图1 新型冠状病毒肺炎并发心动过缓患者心电图检查结果

A:2021年8月25日患者心率  $39 \text{ min}^{-1}$ ,窦性心律,窦性心动过缓;B:2021年8月26日患者心率  $49 \text{ min}^{-1}$ ,交界性逸搏心律。

**2 讨论** 心率低于  $60 \text{ min}^{-1}$  称为心动过缓,约 1/3 的重症 COVID-19 患者出现窦性心动过缓<sup>[1]</sup>,可持续长达 2 周<sup>[2-3]</sup>。心动过缓可能保持无症状,临床上大多可不予特殊处理,有症状的心动过缓更具有临床意义。近一半的心动过缓有可逆的原因<sup>[4]</sup>。

本病例为中年男性,既往无心脏疾病及甲状腺功能减退症病史,入院时非睡眠状态心率通常在  $70 \text{ min}^{-1}$  以上,平素无心动过缓相关的头晕、乏力、一过性黑矇、心悸、胸闷等不适症状。入院第 8 天出现心动过缓,并伴有头晕,动态心电图可见逸搏心律,窦性心动过缓,间歇性二度 I 型房室传导阻滞,心脏彩色多普勒超声未见明显异常,心肌标志物、血钾正常,予异丙肾上腺素持续泵入 40 h,停用后心率波动于  $52 \sim 70 \text{ min}^{-1}$ ,为窦性心律,1 周后心率恢复到入院时的水平,且未再监测到心动过缓情况。患者出现心

心动过缓的原因可能有以下几方面:(1)药物不良事件。王涛等<sup>[5]</sup>对国内外文献数据库、WHO 药品不良反应监测数据库以及我国药品不良反应监测数据库中阿比多尔的不良报告进行整理,未发现应用阿比多尔后出现心动过缓的报道。笔者查阅国内外 COVID-19 相关文献亦未发现相关报道。但该药说明书中提到,国内进行的阿比多尔的人体生物等效性试验中,部分健康受试者出现了心动过缓的情况,但无不适症状,尚不能明确此事件是否与药物相关。本病例入院后即应用阿比多尔抗病毒治疗,应用第 8 天时出现心动过缓,停用该药 40 h 后可维持窦性心律,恢复较快。根据《药品不良反应报告和监测管理办法》<sup>[6]</sup>分析,本例患者心动过缓与阿比多尔的关联性为“很可能”,不排除该药物致一过性窦房结功能障碍,导致心动过缓。(2)严重缺氧。出现心动过缓当天患者氧合指数

(191 mmHg) 明显降低, 第 2 天复查胸部 X 线片提示肺内病变较前明显进展, 氧合指数为 287 mmHg, 8 月 28 日后氧合指数稳定在 300 mmHg 以上, 9 月 1 日心率恢复入院时水平, 心率的变化与缺氧时间相吻合。Amaratunga 等<sup>[7]</sup>的研究也指出严重缺氧可能是心动过缓的潜在机制。(3) 促炎细胞因子释放。有研究显示缓慢性心律失常小鼠的 IL-6、IL-10、IL-12 和 TNF- $\alpha$  促炎细胞因子水平升高<sup>[8]</sup>。该患者 8 月 22 日 IL-6 升高, 高水平的促炎细胞因子可能直接作用于窦房结, 导致心动过缓<sup>[9]</sup>。(4) 血管紧张素转换酶 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2) 下调。动物模型研究显示, 大鼠的窦房结细胞中存在 ACE2<sup>[10]</sup>, Donoghue 等<sup>[11]</sup>在小鼠模型中观察到 ACE2 的过度表达会导致室性心动过速和心室颤动, 而 ACE2 是 SARS-CoV-2 的作用靶点, 病毒进入细胞时通过包膜上的 S 蛋白与细胞膜 ACE2 识别结合, 导致 ACE2 下调<sup>[12-13]</sup>。因此, 推测 SARS-CoV-2 通过下调 ACE2 对包括窦房结在内的心脏传导系统的活动产生抑制作用, 引起缓慢性心律失常。(5) 血容量不足。患者发生心动过缓前数日有发热、腹泻症状, 由平卧至直立位时突发心动过缓, 不排除血容量不足致迷走神经反射增强, 引起心动过缓可能。

经本例患者的救治有以下几点体会: (1) COVID-19 患者存在沉默性低氧血症, 应密切关注患者的呼吸频率、呼吸方式、血氧饱和度及肺部影像学变化, 及时发现缺氧状况, 并给予相应的改善措施。(2) 目前虽无阿比多尔致心动过缓的其他病例报道支持, 但本例患者心动过缓与阿比多尔关联性评价为“很可能”, 故应用阿比多尔抗病毒过程中, 应密切监测心率变化, 定期复查心电图, 一旦发现不良反应须及时停药。(3) 患者有发热、腹泻等会影响血容量的症状时, 应监测出入量, 避免出现血容量不足。(4) 该病例为我市首例有症状心动过缓的 COVID-19 患者, 所感染病毒株为德尔塔变异株, 近期于我院住院治疗的 46 例感染德尔塔变异株的 COVID-19 患者中有 3 例出现心动过缓, 且其中 2 例为非重症患者。目前对于德尔塔变异株的认知尚不全面, 相较于其他毒株而言, 德尔塔变异株对心脏传导系统的攻击性是否更强有待大量的病例资料进一步明确。

#### [参考文献]

[1] HU L J, GONG L J, JIANG Z L, WANG Q B, ZOU Y Z, ZHU L. Clinical analysis of sinus bradycardia in patients with severe COVID-19 pneumonia[J/OL]. Crit Care,

2020, 24: 257. DOI: 10.1186/s13054-020-02933-3.

- [2] PEIGH G, LEYA M V, BAMAN J R, CANTEY E P, KNIGHT B P, FLAHERTY J D. Novel coronavirus 19 (COVID-19) associated sinus node dysfunction: a case series[J]. Eur Heart J Case Rep, 2020, 4: 1-6.
- [3] KIR D, MOHAN C, SANCASSANI R. Heart brake: an unusual cardiac manifestation of COVID-19[J]. JACC Case Rep, 2020, 2: 1252-1255.
- [4] HASAN F, BOGOSSIAN H, LEMKE B. [Acute bradycardia][J]. Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 2020, 31: 3-9.
- [5] 王涛, 宋海波, 田春华. 抗新型冠状病毒肺炎药物阿比多尔安全性风险分析及建议[J]. 中国药物警戒, 2020, 17: 198-201.
- [6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 药品不良反应报告和监测管理办法(卫生部令第 81 号)[S/OL]. (2011-05-04)[2021-11-04]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/201105/b442a66fc52b4793a57160002ac2a1a9.shtml>.
- [7] AMARATUNGA E A, CORWIN D S, MORAN L, SNYDER R. Bradycardia in patients with COVID-19: a calm before the storm?[J/OL]. Cureus, 2020, 12: e8599. DOI: 10.7759/cureus.8599.
- [8] STENINA M A, KRIVOV L I, VOEVODIN D A, SAVCHUK V I, KOVALCHUK L V, YARYGIN V N. Cytokine profile of the blood in mice with normal and abnormal heart rhythm[J]. Bull Exp Biol Med, 2012, 152: 692-695.
- [9] YE F, WINCHESTER D, STALVEY C, JANSEN M, LEE A, KHUDDUS M, et al. Proposed mechanisms of relative bradycardia[J]. Med Hypotheses, 2018, 119: 63-67.
- [10] FERREIRA A J, MORAES P L, FOUREAUX G, ANDRADE A B, SANTOS R A, ALMEIDA A P. The angiotensin-(1-7)/Mas receptor axis is expressed in sinoatrial node cells of rats[J]. J Histochem Cytochem, 2011, 59: 761-768.
- [11] DONOGHUE M, WAKIMOTO H, MAGUIRE C T, ACTON S, HALES P, STAGLIANO N, et al. Heart block, ventricular tachycardia, and sudden death in ACE2 transgenic mice with downregulated connexins[J]. J Mol Cell Cardiol, 2003, 35: 1043-1053.
- [12] KOCHI A N, TAGLIARI A P, FORLEO G B, FASSINI G M, TONDO C. Cardiac and arrhythmic complications in patients with COVID-19[J]. J Cardiovasc Electrophysiol, 2020, 31: 1003-1008.
- [13] ZHOU F, YU T, DU R H, FAN G H, LIU Y, LIU Z B, et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study[J]. Lancet, 2020, 395: 1054-1062.

[本文编辑] 魏学丽