

新型冠状病毒背景下高血压研究进展

杨 芹, 沈东旭, 张 伟*

牡丹江医学院附属红旗医院全科医学科, 黑龙江 牡丹江

收稿日期: 2024年4月23日; 录用日期: 2024年5月20日; 发布日期: 2024年5月27日

摘 要

本文介绍了在人类感染新型冠状病毒(COVID-19)后, 从体内肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(renin angiotensin-aldosterone system, RAAS)、免疫、炎症及对心脏影响的方面, 阐述与高血压在机制上的相关性。也从现今实际调查中探讨新型冠状病毒感染对有高血压人群的血压控制情况进行说明。

关键词

新型冠状病毒, 高血压

Research Progress on Hypertension in the Context of Novel Coronavirus

Qin Yang, Dongxu Shen, Wei Zhang*

General Medicine Department, Hongqi Hospital Affiliated to Mudanjiang Medical University, Mudanjiang Heilongjiang

Received: Apr. 23rd, 2024; accepted: May 20th, 2024; published: May 27th, 2024

Abstract

This paper describes the mechanism correlation with hypertension after human infection with the novel coronavirus (COVID-19) from the aspects of renin angiotensin-aldosterone system (RAAS), immunity, inflammation and cardiac effects. In addition, we will discuss the blood pressure control of people with hypertension by the new coronavirus infection from actual surveys today.

Keywords

Novel Coronavirus, Hypertension

*通讯作者。

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 新型冠状病毒与高血压简介

COVID-19 是人畜共患新型冠状病毒引起的高度传播的病毒感染，具有针对 ACE2 (血管紧张素转化酶 2)受体的人类呼吸道上皮细胞[1]，研究 ACE2 在人体组织中的 mRNA 表达，结果显示：有六个组织具有 ACE mRNA 丰度最高，包括肺脏，睾丸，肾脏，心肌，结肠等组织。这也就解释新冠病毒感染后，一些患者所出现的一些其他伴随症状。指南提出[2]：强调要用经国际标准验证的血压计。高血压诊断标准仍为“非同日三次测量血压”，SBP ≥ 140 mmHg 和/或 DBP ≥ 90 mmHg。高血压是以体循环动脉压升高为主要临床表现的心血管综合征，是心脑血管事件重要独立危险因素，对人体多器官系统具有不利的影 响。原发性高血压是多因素相互影响而机制复杂的疾病。

2. 新型冠状病毒与高血压之间的机制相关性

2.1. RAAS 中介质通路

高血压目前多从遗传、基因、环境、体液等因素及神经生物学机制方面进行阐述[3]。肾素 - 血管紧张素 - 醛固酮系统(renin angiotensin-aldosterone system, RAAS)在高血压发病中的机制日益受到重视。RAAS 在调节血压和水及矿物质稳态方面起着重要作用。血管紧张素转换酶(ACE)产生的血管生成素 II (ANG II)作用于 ANG 1 型受体(AT1-R)，以产生其主要的生理和病理生理作用，包括直接作用血管收缩、压力反射调节、交感神经激活、醛固酮释放、触发氧化应激和炎症[4]。与产生 ANG II 的合成级联反应相关的 RAAS 成分(肾素、血管紧张素原、ACE1 和 AT1-R)包括 RAS 的前高血压轴。还有一个 RAS 抗高血压轴，其中 ACE2 切割 ANG II 形成 ANG-(1-7)，结合 Mas G 蛋白偶联受体(Mas-R)以反调节 ANGII/AT1-R 相互作用产生的效应。作用于血管紧张素 2 型受体(AT2-R)的 ANG II 也发挥与 ANG II/AT1-R 相反的作用[4] [5]。ACE2 在 RAAS 中起平衡作用，RAAS 是血容量和全身血管阻力的关键调节剂，并有助于钠的重吸收，防止 ANG II 积累的可能不利影响。ACE-AngII-AT1R 轴在血管收缩和增加血压方面的影响已得到充分确立[6]。RAAS 在维持血压稳态以及体液和盐平衡方面起着关键作用。ACE2 表达增加可以预防高血压，而 ACE2 缺乏会加剧高血压，Craekower 等研究发现，在高血压大鼠肾脏中，ACE2mRNA 与 ACE2 蛋白水平明显下降，并与血压升高呈负关联[7]。血管紧张素原生产血管紧张素需要许多蛋白酶在不同途径中的参与和协调[6]。而很多高血压病人本身就会有 RASS 通路活性低和 ACE2 蛋白表达量低的情况，ACE2 降血压的能力下降，一旦 COVID-19 感染肺部，理论上病毒会进一步导致体内 ACE2 蛋白数量和功能的降低，经典的 RAS 被激活正向调节，并引发初期的高血压。肾脏中也存在着 ACE2 受体，肾脏中的冠状病毒可引起急性肾损伤和其他肾功能紊乱[8]。据称该病毒通过与肾小球足细胞和近端小管细胞的顶膜结合的 ACE2 受体结合而进入肾细胞，除了破坏肾上皮细胞外，它还破坏了肾素 - 血管紧张素系统的平衡[9]。那么势必会对血压造成一定的影响。如上所述，COVID-19 的感染、RAAS 系统、血压是存在相互影响的。

2.2. 免疫学相关性

研究表明新型冠状病毒感染的患者，淋巴细胞减少，表明在 COVID-19 早期对细胞介导的免疫有重大影响。淋巴细胞减少症包括 CD4⁺和 CD8⁺T 细胞的耗竭[10]。而在高血压发病机制中，细胞免疫是否

也参与其中呢?国内外学者已对老年高血压与免疫特别 T 细胞免疫方面进行过大量研究。最近有项实验,他们采用了人源化小鼠模型,其中小鼠免疫系统被人类免疫系统取代。人白细胞和 T 细胞在 AngII 灌注后浸润淋巴结、主动脉和肾脏。他们还观察到,与血压正常的人源化小鼠相比,在高血压中产生 CD4+T 细胞以及 CD4+和 CD8+T 细胞的增加[11]。

2.3. 炎症相关性

新型冠状病毒感染后,多数患者的呼吸道症状尤为突出,使用不同的数据库对实验模型和人类转录组中 ACE2 表达的分析显示,ACE2 在肺中的表达非常低,主要局限于小部分 II 型肺泡上皮细胞[12]。对于感染时呼吸道相关症状尤为突出,现在的解释是 SARS-CoV-2 引起的炎症细胞因子(例如干扰素(IFN))的释放可以增加 ACE2 的表达并增强感染[13]。研究发现,C 反应蛋白(C-reactive protein)、白细胞介素-6 (Interleukin6)和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)与高血压呈正相关[14]。C 反应蛋白(CRP)是一种由 Tillet 和 Francis 首次描述的急性期蛋白[15],由肝脏响应白细胞介素-6 (IL-6)合成,是一种广泛可用的炎症生物标志物[16]。相关实验检查结果新冠肺炎患者外周血白细胞降低、中性粒细胞升高、淋巴细胞降低、CRP 升高[17]。一项研究发现与巨噬细胞相关的促炎细胞因子,特别是 IL-6, IL-10 和 TNF- α , 在大多数新冠病毒感染严重病例中显著增加。值得注意的是,IL-6 水平在中度和重度病例中均升高[18]。在最近一项针对 COVID-19 和高血压患者的研究中, Nam 及其同事报告说,较高的平均动脉压变异性与较高的死亡风险相关,年龄较大、C 反应蛋白浓度较高以及心脏和肾脏损伤标志物是相关危险因素[19]。目前的研究表明,COVID-19 导致收缩压和舒张压的上升,并导致新发高血压[20]。从另一方面来看,确凿的证据表明:交感神经激活是高血压发生发展中不可或缺的一环[21]。在高血压发生初期,肌肉交感神经活动会明显升高;在原发性高血压以及大多数其他形式的高血压(如肾性高血压等)中,肾去甲肾上腺素溢出明显增加。无论是正常血压调节,还是高血压的病理生理,肾交感神经均起关键作用,且高血压通常是以肾交感神经活性(renal sympathetic nerve activity, RSNA)显著升高为特征[22],由此激活于 RAAS 系统,从而影响血压。新冠感染后机体内炎症标志物增加会导致氧化应激反应。这些促炎介质随后可以穿过血脑屏障,最终增加交感神经系统(SNS)的激活[23]。

2.4. 心脏的影响

新冠肺炎增加了许多心血管疾病的风险,包括心脏病发作、心律失常、中风、短暂性脑缺血发作、心力衰竭、炎症性心脏病、心脏骤停、肺栓塞和深静脉血栓形成。至于这种病毒如何对心脏和血管造成长期损害,仍是一个有争议和需要积极研究的问题。有学者说:一种可能的机制是心脏和血管内部内皮细胞的炎症,但研究人员还列出了一系列潜在机制,这些机制还是值得我们去探讨的[24]。急性心肌损伤是 COVID-19 患者中最常见的心血管(CV)并发症[25]。相关研究表明,SARS-CoV-2 感染可以诱导强烈的免疫炎症反应,降低收缩力,增加缺氧,并诱导心肌细胞凋亡,相关研究调查:通过心脏核磁及相关辅助学检查,所收集到数据的分析,COVID-19 发生后存在心肌损伤证据的患者比例为 19%~78% [26] [27],这也给 COVID-19 的感染,对心肌细胞存在损伤提供了支持。心肌细胞是永久细胞,一旦发生损伤、凋亡那么就是不可再生的。由此推论,一些 COVID-19 合并心肌损害的患者在康复后可能会出现长期心功能不全。研究表明大多数 COVID-19 住院患者有右心室扩张或功能障碍。然而,左心室功能障碍不太常见。在一项针对 74 例 COVID-19 患者的研究中,27%的患者出现右心室功能障碍,但 89%的患者左心室功能亢进或正常。心脏影像学检查结果显示,右心室损伤在 COVID-19 患者中很常见[28]。可以联系到的生理知识,严重急性呼吸综合征冠状病毒-2 的主要靶器官是肺,右心室容易受到肺血管阻力轻微增加的影响,其比左心室更容易受伤。随着右心室继续扩张,右心室几何形状改变,三尖瓣环扩张不充分,导

致三尖瓣反流。三尖瓣反流导致右心室进一步扩张和容量超负荷，使室间隔向左移动并影响左心室充盈和收缩。收缩期间右心室压力超负荷会增加室壁张力，增加心肌耗氧量，并减少右心室供氧量。这种情况下，人体器官的正常功能会受到影响，也会进一步影响心脏泵血功能，血压也就会受到相应的波动。

3. 新型冠状病毒感染对于原有高血压人群血压的控制水平调查

浙江省宁波市做过一项新冠疫情期间高血压患者的血压管理问卷，选取了 220 名既往有高血压的研究对象，调查疫情前后他们的血压控制情况。结果显示：疫情后的血压总体上控制程度降低，控制率有血压达标率从 88.6% 降至 80.9%。而血压在 140~159/90~99 mmHg 水平者从 10.9% 增加到 16.8%，在 160/100 mmHg 水平的从 0.5% 增加至 2.3% [29]。可以看出对于 COVID-19 感染后，对于有高血压的患者，血压的水平的确也有上升的趋势。这项调查中有其他的影响因素，例如合并其他基础疾病，居民日常锻炼时间的下降，以及可能造成内心焦虑、抑郁的情绪等相关因素。这些因素都有可能对结果造成一定的误差。

4. 结论

高血压是老年常见的慢性疾病之一，多好发于中老年人。持续性的高血压对于人体器官的正常功能有重要的影响。新型冠状病毒的感染与高血压发生发展机制上有共同的机制，现有的调查，表明新型冠状病毒感染对于高血压患者血压的控制率是降低的，的确有可能会造成血压的上升。而新型冠状病毒感染从长期来看是否会直接加剧高血压的进展，目前还没有直接的证据表明。从长期健康的角度来看，对于新型冠状病毒感染后血压的检测还是有一定的必要性。在尽可能地避免造成误差的情况下，进一步追求数据的准确性。

参考文献

- [1] Voto, C., Berkner, P. and Brenner, C. (2020) Overview of the Pathogenesis and Treatment of SARS-CoV-2 for Clinicians: A Comprehensive Literature Review. *Cureus*, **12**, e10357. <https://doi.org/10.7759/cureus.10357>
- [2] 杨雅琴. 2010 年修订版中国高血压防治指南解读[J]. 内蒙古中医药, 2013, 32(5): 8.
- [3] 王鸿. 原发性高血压的病因研究进展[J]. 中国医药指南, 2014, 12(21): 85-86.
- [4] Huber, G., Schuster, F. and Raasch, W. (2017) Brain Renin-Angiotensin System in the Pathophysiology of Cardiovascular Diseases. *Pharmacological Research*, **125**, 72-90. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2017.06.016>
- [5] Santos Sampaio, W.O., Alzamora, A.C., et al. (2018) The ACE2/Angiotensin-(1-7)/MAS Axis of the Renin-Angiotensin System: Focus on Angiotensin-(1-7). *Physiological Reviews*, **98**, 505-553. <https://doi.org/10.1152/physrev.00023.2016>
- [6] De Gasparo, M., Rogg, H., Brink, M., et al. (1994) Angiotensin II Receptor Subtypes and Cardiac Function. *European Heart Journal*, **15**, 98-103. https://doi.org/10.1093/eurheartj/15.suppl_D.98
- [7] Crackower, M.A., Sarao, R., Oudit, G.Y., et al. (2002) Angiotensin-Converting Enzyme 2 Is an Essential Regulator of Heart Function. *Nature*, **417**, 822-828. <https://doi.org/10.1038/nature00786>
- [8] Brienza, N., Puntillo, F., Romagnoli, S., et al. (2021) Acute Kidney Injury in Coronavirus Disease 2019 Infected Patients: A Meta-Analytic Study. *Blood Purification*, **50**, 35-41. <https://doi.org/10.1159/000509274>
- [9] Haroon, S., Subramanian, A., Cooper, J., et al. (2021) Renin-Angiotensin System Inhibitors and Susceptibility to COVID-19 in Patients with Hypertension: A Propensity Score-Matched Cohort Study in Primary Care. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 262. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05951-w>
- [10] 朱义朗, 徐元宏, 汪小五, 等. 新型冠状病毒肺炎患者血常规及淋巴细胞亚群的变化特点[J]. 天津医药, 2020, 48(7): 596-598.
- [11] Itani, H.A., McMaster, W.J., Saleh, M.A., et al. (2016) Activation of Human T Cells in Hypertension: Studies of Humanized Mice and Hypertensive Humans. *Hypertension*, **68**, 123-132. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07237>

- [12] Serfozo, P., Wysocki, J., Gulua, G., *et al.* (2020) Ang II (Angiotensin II) Conversion to Angiotensin-(1-7) in the Circulation Is POP (Prolyl oligopeptidase)-Dependent and ACE2 (Angiotensin-Converting Enzyme 2)-Independent. *Hypertension*, **75**, 173-182. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.14071>
- [13] Haroon, S., Subramanian, A., Cooper, J., *et al.* (2021) Renin-Angiotensin System Inhibitors and Susceptibility to COVID-19 in Patients with Hypertension: A Propensity Score-Matched Cohort Study in Primary Care. *BMC Infectious Diseases*, **21**, Article No. 262. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05951-w>
- [14] Crouch, S.H., Botha-Le, R.S., Delles, C., *et al.* (2020) Inflammation and Hypertension Development: A Longitudinal Analysis of the African-PREDICT Study. *International Journal of Cardiology Hypertension*, **7**, Article ID: 100067. <https://doi.org/10.1016/j.ijchy.2020.100067>
- [15] Tillett, W.S. and Francis, T. (1930) Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus. *Journal of Experimental Medicine*, **52**, 561-571. <https://doi.org/10.1084/jem.52.4.561>
- [16] Morley, J.J. and Kushner, I. (1982) Serum C-Reactive Protein Levels in Disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **389**, 406-418. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1982.tb22153.x>
- [17] 赵晶, 贾丽丽, 李文刚. 新冠病毒肺炎与外周血白细胞检测的相关性研究[J]. 甘肃科技, 2021, 37(17): 129-131.
- [18] Chen, G., Wu, D., Guo, W., *et al.* (2020) Clinical and Immunological Features of Severe and Moderate Coronavirus Disease 2019. *Journal of Clinical Investigation*, **130**, 2620-2629. <https://doi.org/10.1172/JCI137244>
- [19] Nam, J.H., Park, J.I., Kim, B.J., *et al.* (2021) Clinical Impact of Blood Pressure Variability in Patients with COVID-19 and Hypertension. *Blood Pressure Monitoring*, **26**, 348-356. <https://doi.org/10.1097/MBP.0000000000000544>
- [20] Akpek, M. (2022) Does COVID-19 Cause Hypertension? *Angiology*, **73**, 682-687. <https://doi.org/10.1177/000331972111053903>
- [21] Fisher, J.P. and Paton, J.F. (2012) The Sympathetic Nervous System and Blood Pressure in Humans: Implications for Hypertension. *Journal of Human Hypertension*, **26**, 463-475. <https://doi.org/10.1038/jhh.2011.66>
- [22] Sata, Y., Kawada, T., Shimizu, S., *et al.* (2015) Predominant Role of Neural Arc in Sympathetic Baroreflex Resetting of Spontaneously Hypertensive Rats. *Circulation Journal*, **79**, 592-599. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-14-1013>
- [23] Pongratz, G. and Straub, R.H. (2014) The Sympathetic Nervous Response in Inflammation. *Arthritis Research & Therapy*, **16**, 504.
- [24] 文乐乐. 新冠病毒长期影响心血管健康[N]. 中国科学报, 2022-02-11(002).
- [25] Bansal, M., Mehta, A. and Pandey, M. (2023) Myocarditis Post-COVID-19 Vaccination. *Postgraduate Medical Journal*, **99**, 1076-1079. <https://doi.org/10.1093/postmj/qgad030>
- [26] Puntmann, V.O., Carerj, M.L., Wieters, I., *et al.* (2020) Outcomes of Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in Patients Recently Recovered from Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *JAMA Cardiology*, **5**, 1265-1273. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.3557>
- [27] Wichmann, D., Sperhake, J.P., Lutgehetmann, M., *et al.* (2020) Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients with COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*, **173**, 268-277. <https://doi.org/10.7326/M20-2003>
- [28] Repesse, X., Charron, C. and Vieillard-Baron, A. (2012) Right Ventricular Failure in Acute Lung Injury and Acute Respiratory Distress Syndrome. *Minerva Anestesiologica*, **78**, 941-948.
- [29] 李会燕, 刘会霞, 李胜昌, 等. 新冠肺炎疫情下心理干预对高血压患者的血压、心理及生活质量的影响[J]. 海南医学, 2021, 32(11): 1487-1490.