

## 2019新型冠状病毒肺炎(COVID-19)对溶血性疾病发生、发展与治疗的影响

王朝 赵玉平

中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所),实验血液学国家重点实验室,国家血液系统疾病临床医学研究中心,天津 300020

通信作者:赵玉平,Email:zhaoyuping@ihcams.ac.cn

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.10.021

### Influence of COVID-19 on the occurrence and treatment of hemolytic diseases

Wang Zhao, Zhao Yuping

State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Zhao Yuping, Email: zhaoyuping@ihcams.ac.cn

2019新型冠状病毒(2019-nCoV)所引起的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)是继重症急性呼吸综合征、中东呼吸综合征后又一种由冠状病毒引起的严重呼吸系统传染病<sup>[1]</sup>。COVID-19除可引起肺炎、急性呼吸窘迫综合征、呼吸衰竭等呼吸系统症状外,还可累及心血管、肝脏、肾脏、内分泌系统、神经系统、血液和免疫系统等多个器官或系统<sup>[2]</sup>。目前,COVID-19引起的血液系统异常以淋巴细胞减少和凝血障碍为多见,与其相关的溶血性疾病虽相对少见,但也已逐渐受到关注。溶血性疾病是一类由于免疫系统紊乱、血红蛋白结构异常、红细胞酶异常、红细胞膜异常等原因,造成的以红细胞功能障碍与红细胞寿命缩短为特征的疾病。此类疾病的诊断、治疗与管理在COVID-19疫情下,受到了不同程度的影响。本文从自身免疫性溶血性贫血、血红蛋白病、红细胞酶疾病等类别出发,就COVID-19对溶血性疾病发生、发展与治疗的影响作一综述。

#### 一、COVID-19与自身免疫性溶血性贫血

自身免疫性溶血性贫血(AIHA)是一类由于体内存在抗红细胞抗体和(或)补体,造成红细胞破坏过多而引发的溶血性疾病,分为温抗体型AIHA(wAIHA)、冷凝集素综合征(CAS)、阵发性冷性血红蛋白尿等类型。直接抗人球蛋白试验(DAT)是用于诊断AIHA的重要实验室检测项目。

目前已有多位学者发表COVID-19患者继发AIHA的病例报道,提示COVID-19可能是AIHA的诱发因素之一。本文综述的16例患者(表1),中位年龄61(17~89)岁,男性9例,女性7例,因COVID-19入院后出现黄疸、乏力等临床症状和HGB降低、LDH升高与溶血性贫血相关的实验室指标异常<sup>[3-11]</sup>。患者DAT均为阳性,其中7例诊断为wAIHA,7例为CAS,2例未明确说明。值得注意的是,这些患者多数具有淋巴增殖性疾病、恶性肿瘤、自身免疫性疾病等病史。

例如Lazarian等<sup>[3]</sup>报道的7例老年COVID-19患者,除伴有高血压、糖尿病、慢性肾衰竭等发展为重症的高风险因素外,其中4例患者有B淋巴细胞增殖性疾病病史。此外,3例原发免疫性血小板减少症(ITP)患者在COVID-19确诊后并发了AIHA,继而确诊为Evans综合征<sup>[4-6]</sup>。

尽管AIHA可作为原发性疾病单独出现,但淋巴增殖性疾病和结缔组织病等是其常见的合并症。这些疾病的发生发展可能造成机体免疫状态失调,从而更易受到内外致病因素影响,导致其他疾病出现。目前报道的COVID-19诱发AIHA的病例多有此类病史,可能是由于其机体免疫状态具备更易发生AIHA的条件。此外,病原体感染也会破坏免疫自稳,例如人类免疫缺陷病毒、肝炎病毒、EB病毒等的感染状态可引起AIHA,支原体肺炎可引起CAS,而2019-nCoV作为一种冠状病毒是否为AIHA的致病因素,尚无确切证据,有待深入研究。Angileri等<sup>[12]</sup>指出,红细胞膜蛋白Ankyrin 1(ANK-1)和2019-nCoV表面的糖蛋白Spike存在氨基酸序列相同的部分区段,该区段可能参与构成抗原决定簇。ANK-1是维持红细胞结构和生理功能的重要蛋白,其病理状态参与遗传性球形红细胞增多症(HS)的发病,因此Spike与ANK-1部分相似的结构是否与COVID-19引起AIHA的机制有关,值得进一步探讨。

#### 二、COVID-19与血红蛋白病

血红蛋白病是遗传因素导致的血红蛋白缺陷所引发的一类溶血性疾病,表现为红细胞形态或功能改变以及红细胞寿命缩短。常见的血红蛋白病包括血红蛋白结构异常引起的镰状细胞贫血(SCA)和血红蛋白合成异常引起的地中海贫血等。报道显示,COVID-19虽然与此类疾病的遗传学异常无关,但对其治疗、管理及并发症防控产生的影响却不容忽视。

SCA患者血红蛋白β肽链第6位氨基酸谷氨酸被缬氨酸取代,导致异常血红蛋白生成及红细胞呈镰刀形改变,进而引发循环、呼吸、神经、泌尿生殖等多系统损害。血管闭塞危象(VOC)是SCA最常见的并发症,而急性胸腔综合征(ACS)则是可造成患者死亡的严重并发症。已有多篇报道提示COVID-19与SCA患者发生VOC和ACS的潜在关系。本文汇总了7例SCA病例,中位年龄24(20~41)岁,男性4例,女性3例,多数有VOC、ACS或肺栓塞等发作史。上述患者均以VOC和(或)ACS起病,入院后确诊COVID-19<sup>[13-15]</sup>。有研究者指出,部分SCA患者由于存在VOC和ACS等并发症,加之其原本免疫低下的状态,感染2019-nCoV后将更容易发展为重症和导致死亡<sup>[13]</sup>。另一些研究者认为,COVID-19会诱发或加重SCA患者的VOC和ACS症状<sup>[14-15]</sup>。由此可见,COVID-19和SCA的并发症可能存在相互影响,加剧了患者面临的风险。

输血通常是SCA和地中海贫血的重要治疗手段。SCA患者接受红细胞输注能有效缓解镰状红细胞引起的VOC、ACS和脑卒中等循环障碍。然而COVID-19流行期间,血液制品供应的数量和安全性受到威胁,使此类患者的健康管理成为严峻挑战。有学者指出,应用低剂量羟基脲治疗的儿童SCA患者,脑卒中发生率接近输血治疗,但显著低于不接受任何治疗者,提示羟基脲作为输血的替代手段预防SCA患者脑卒中的作用<sup>[16-17]</sup>。部分重型地中海贫血患者长期依赖输血治疗,容易因铁过载出现氧化应激、糖尿病、慢性肝病等病理状态<sup>[18]</sup>。这些基础疾病可能使患者更加难以应对COVID-19带来的威胁。有研究分析了11例感染2019-nCoV的地中海贫血患者的诊治过程,这些患者此前都患有地中海贫血相关的并发症,其中10例输血依赖。此项研究结果并不提示COVID-19为地中海贫血患者带来的危险性更大,因此这一观点有待于更大样本量的进一步验证<sup>[19]</sup>。

### 三、COVID-19与红细胞酶疾病

红细胞酶疾病是一类以基因缺陷导致红细胞酶活力降低为特征的溶血性疾病。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症是发病率最高的红细胞酶疾病。编码基因突变导致的G6PD缺乏,降低了磷酸戊糖途径的反应速率,使还原型辅酶Ⅱ生成减少并削弱了红细胞抵御氧化应激的能力。患者在氧化性物质摄入、感染等应激状态下可发生急性溶血危象。

既往研究表明,病毒感染可造成细胞内活性氧、活性氮水平上升,损害核酸、蛋白和细胞元件,威胁G6PD缺乏红细胞的稳定<sup>[20]</sup>。此外,有研究者使用冠状病毒HCoV-229E感染G6PD低表达的人肺上皮细胞系,发现病毒复制水平显著高于G6PD水平正常的对照组<sup>[21]</sup>。上述证据提示我们,COVID-19虽然不是导致G6PD缺乏症的根本原因,但G6PD缺乏者对2019-nCoV的易感性是否相对较高,COVID-19是否会诱发此类患者急性溶血的发作,有待进一步研究证实。

疫情发生初期,曾有部分细胞学和临床证据提示氯喹、羟氯喹可能对COVID-19具有预防和阻断作用,同时部分国家和地区已经将此类药物用于COVID-19的临床治疗<sup>[22-23]</sup>。然而最新的研究数据显示,这些药物尽管在猴肾细胞系VeroE6中显示出抗2019-nCoV作用,但在人类肺部细胞中却并不具备类似作用<sup>[24-25]</sup>。氯喹、羟氯喹通常用于治疗疟疾和风湿免疫病,作用过程中产生氧化基团。G6PD缺乏症是此类药物治疗的禁忌证,事实上已有未经诊断的G6PD缺乏症患者因使用羟氯喹治疗COVID-19而诱发急性溶血危象。因此,无论因何种原因需使用此类药物,必须谨慎评估患者是否为G6PD缺乏者或相关基因突变者。

### 四、结语

2019-nCoV感染既可以直接或间接诱发某些溶血性疾病,也可导致遗传性溶血性疾病患者发生急性溶血危象,甚至促进相

表1 16例发生自身免疫性溶血性贫血(AIHA)的新型冠状病毒肺炎(COVID-19)病例资料

参考文献	年龄(岁)	性别	DAT 试验	诊断	病史
Lazarian 等 <sup>[3]</sup>	61	男	IgG+C3d 阳性	wAIHA	CLL
	75	男	IgG 阳性	wAIHA	CLL
	62	女	C3d 阳性	CAS	MZL
	69	女	IgG+C3d 阳性	CAS	MZL
	89	女	IgG+C3d 阳性	wAIHA	MGUS
	61	男	C3d 阳性	CAS	前列腺癌
	61	男	IgG 阳性	wAIHA	无
Zagorski 等 <sup>[4]</sup>	46	女	IgG+C3d 阳性	CAS	ITP
Li 等 <sup>[5]</sup>	39	男	阳性	NA	ITP
Wahlster 等 <sup>[6]</sup>	17	男	IgG+C3d 阳性	wAIHA	ITP
Capes 等 <sup>[7]</sup>	62	男	C3b 阳性	NA	口咽癌
Lopez 等 <sup>[8]</sup>	46	女	IgG+C3d 阳性	wAIHA	先天性血小板减少症
Hindilerden 等 <sup>[9]</sup>	56	男	IgG+C3d 阳性	wAIHA	高血压
Huscenot 等 <sup>[10]</sup>	43	女	阳性	CAS	肥胖症、多发性硬化症
	63	男	IgG+C3 阳性	CAS	高血压
Patil 等 <sup>[11]</sup>	51	女	C3 阳性	CAS	乳腺癌术后

注: DAT: 直接抗人球蛋白试验; wAIHA: 温抗体型 AIHA; CAS: 冷凝集素综合征; CLL: 慢性淋巴细胞白血病; MZL: 边缘区淋巴瘤; MGUS: 意义未明的单克隆丙种球蛋白血症; ITP: 原发性免疫性血小板减少症; NA: 未提及

关并发症的进展。此外,COVID-19和溶血性疾病同时发生时对各自的治疗策略产生了一定的影响和限制。

目前对COVID-19相关的溶血性疾病种类的认识还相对局限。例如,红细胞酶疾病中,丙酮酸激酶缺乏症、嘧啶5'-核苷酸酶缺乏症等的发生发展与治疗是否受到COVID-19的影响,尚未见报道。红细胞膜疾病如HS与COVID-19的关系也罕有报道。尽管如此,已有研究从代谢组学、蛋白组学和脂质组学层面比较了COVID-19患者红细胞和正常对照组红细胞的差异,发现前者出现了糖酵解产物积蓄、氧化应激增加、部分膜骨架蛋白结构碎裂以及脂质代谢改变<sup>[26]</sup>。这些改变与HS的发生发展是否有关仍需要更多的数据来证实。

COVID-19与溶血性疾病的相互影响,需要引起临床医师的特别注意。例如在疫情流行地区,出现AIHA表现尤其伴有呼吸道症状者,应及时进行核酸检测以排除COVID-19的可能;而确诊COVID-19的遗传性溶血性贫血患者应予以特殊的治疗与管理措施,以预防并发症的发生。

#### 参考文献

- [1] Lu R, Zhao X, Li J, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10224):565-574. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30251-8.
- [2] Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19 [J]. *Nat Med*, 2020, 26 (7):1017-1032. DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3.
- [3] Lazarian G, Quinquenel A, Bellal M, et al. Autoimmune haemolytic anaemia associated with COVID-19 infection [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(1):29-31. DOI: 10.1111/bjh.16794.
- [4] Zagorski E, Pawar T, Rahimian S, et al. Cold agglutinin autoimmune haemolytic anaemia associated with novel coronavirus (COVID-19) [J]. *Br J Haematol*, 2020. DOI: 10.1111/bjh.16892.
- [5] Li M, Nguyen CB, Yeung Z, et al. Evans syndrome in a patient with COVID-19 [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(2):e59-59e61. DOI: 10.1111/bjh.16846.
- [6] Wahlster L, Weichert-Leahey N, Trissal M, et al. COVID-19 presenting with autoimmune hemolytic anemia in the setting of underlying immune dysregulation [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020: e28382. DOI: 10.1002/pbc.28382.
- [7] Capes A, Bailly S, Hantson P, et al. COVID-19 infection associated with autoimmune hemolytic anemia [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(7):1679-1680. DOI: 10.1007/s00277-020-04137-9.
- [8] Lopez C, Kim J, Pandey A, et al. Simultaneous onset of COVID-19 and autoimmune haemolytic anaemia [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(1):31-32. DOI: 10.1111/bjh.16786.
- [9] Hindilerden F, Yonal-Hindilerden I, Akar E, et al. Severe Autoimmune Hemolytic Anemia in COVID-19 Infection, Safely Treated with Steroids [J]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2020, 12(1):e2020053. DOI: 10.4084/MJHID.2020.053.
- [10] Huscenot T, Galland J, Ouvrat M, et al. SARS-CoV-2-associated cold agglutinin disease: a report of two cases [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99(8):1943-1944. DOI: 10.1007/s00277-020-04129-9.
- [11] Patil NR, Herc ES, Girgis M. Cold agglutinin disease and autoimmune hemolytic anemia with pulmonary embolism as a presentation of COVID-19 infection [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2020. DOI: 10.1016/j.hemonc.2020.06.005.
- [12] Angileri F, Légaré S, Marino Gammazza A, et al. Is molecular mimicry the culprit in the autoimmune haemolytic anaemia affecting patients with COVID-19? [J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(2):e92-92e93. DOI: 10.1111/bjh.16883.
- [13] Hussain FA, Njoku FU, Saraf SL, et al. COVID-19 infection in patients with sickle cell disease [J]. *Br J Haematol*, 2020, 189(5):851-852. DOI: 10.1111/bjh.16734.
- [14] Nur E, Gaartman AE, van Tuijn C, et al. Vaso-occlusive crisis and acute chest syndrome in sickle cell disease due to 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(6):725-726. DOI: 10.1002/ajh.25821.
- [15] Beerkens F, John M, Puliafito B, et al. COVID-19 pneumonia as a cause of acute chest syndrome in an adult sickle cell patient [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95(7):E154-154E156. DOI: 10.1002/ajh.25809.
- [16] DeBaun MR. Initiating adjunct low-dose hydroxyurea therapy for stroke prevention in children with SCA during the COVID-19 pandemic [J]. *Blood*, 2020, 135 (22):1997-1999. DOI: 10.1182/blood.2020005992.
- [17] Novelli EM. COVID-19 and SCA: an old friend comes to the rescue [J]. *Blood*, 2020, 135 (22):1925-1926. DOI: 10.1182/blood.2020006442.
- [18] Karimi M, De Sanctis V. Implications of SARS-CoV 2 infection in thalassemias: Do patients fall into the "high clinical risk" category? [J]. *Acta Biomed*, 2020, 91(2):50-56. DOI: 10.23750/abm.v91i2.9592.
- [19] Motta I, Migone De Amicis M, Pinto VM, et al. SARS-CoV-2 infection in beta thalassemia: Preliminary data from the Italian experience [J]. *Am J Hematol*, 2020, 95 (8):E198-198E199. DOI: 10.1002/ajh.25840.
- [20] Aydemir D, Ulusu NN. Is glucose-6-phosphate dehydrogenase enzyme deficiency a factor in Coronavirus-19 (COVID-19) infections and deaths? [J]. *Pathog Glob Health*, 2020, 114(3):109-110. DOI: 10.1080/20477724.2020.1751388.
- [21] Kassi EN, Papavassiliou KA, Papavassiliou AG. G6PD and chloroquine: Selecting the treatment against SARS-CoV-2? [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24 (9):4913-4914. DOI: 10.1111/jcmm.15312.
- [22] Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro [J]. *Cell Res*, 2020, 30(3):269-271. DOI: 10.1038/s41422-020-0282-0.
- [23] Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(1):72-73. DOI: 10.5582/bst.2020.01047.
- [24] Maisonnasse P, Guedj J, Contreras V, et al. Hydroxychloroquine use against SARS-CoV-2 infection in non-human primates [J]. *Nature*, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2558-4.
- [25] Hoffmann M, Mösbauer K, Hofmann-Winkler H, et al. Chloroquine does not inhibit infection of human lung cells with SARS-CoV-2 [J]. *Nature*, 2020. DOI: 10.1038/s41586-020-2575-3.
- [26] Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, et al. Evidence for structural protein damage and membrane lipid remodeling in red blood cells from COVID-19 patients [J]. *medRxiv*, 2020. DOI: 10.1101/2020.06.29.20142703.

(收稿日期:2020-08-04)

(本文编辑:刘爽)