

心肌炎的研究进展

张 辉 卢新政

【摘要】 心肌炎是一种常见的病毒感染或非感染性免疫介导的疾病,临床表现多变,易于误诊。其诊断依据包括临床表现、非侵入性检查、心肌活检等。急性心肌炎预后一般较好,但其部分可能发展为扩张型心肌病、心力衰竭,临床治疗困难。该文综述了心肌炎的近期进展,包括病因学、临床分类、发病机制、诊断及治疗等。

【关键词】 心肌炎;病理生理学;病因学;诊断;治疗

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2013.02.013

心肌炎是一种常见的感染或非感染性心肌免疫性病理过程。急性病毒性心肌炎症损伤可无临床症状,慢性心肌炎导致免疫介导的心肌损伤和功能障碍。

1 病因

心肌炎常由普通病毒感染或病毒感染后的免疫反应导致。随着聚合酶链式反应(PCR)及原位杂交等分子生物学技术应用,分离出与心肌炎相关性病毒包括肠道病毒、腺病毒、细小病毒 B19(PVB19)及人类疱疹病毒 6^[1]。锥虫病曾是美国南部和中部的致病因素。儿童易感染枯氏锥虫,急性期后有较长潜伏期(10~30 年);潜伏期的心肌损伤表现为心电图异常^[2]。不同地区病毒谱是否有差异及其原因尚未明了。欧洲研究报道,心肌炎患者以 PVB19 感染为主;PVB19 是否是致病因素及病毒定量的临床获益不清^[3]。

尸检结果显示,人类免疫缺陷病毒感染患者超过半数曾患有心肌炎。另外,心肌炎也可由非病毒因素所致,如螺旋体菌(莱姆病)、棒状杆菌及锥体虫属(查加斯病)^[4]。抗精神病药(氯氮平),抗生素(青霉素、氨基青霉素、磺胺类、四环素类)及消炎药(氨水杨酸)等可致嗜伊红敏感性心肌炎,致病因素消除后心肌炎可能逆转。嗜伊红淋巴细胞性心肌炎也可发生在接种天花疫苗后。系统性自身免疫病如变应肉芽肿性血管炎^[5]、嗜酸性粒细胞增多症等,可能与嗜伊红敏感性心肌炎相关。心脏结节

病、巨细胞性心肌炎也是心肌炎的罕见病因,早期诊治有助于改善预后^[6]。

心肌炎是扩张型心肌病(DCM)的前期病变,部分心肌炎可能发展为 DCM。尸检结果显示,8.6%~12%的年轻猝死者合并心肌炎。对急性心肌炎患者的长期随访结果显示,3 年后 DCM 的患病率达 21%。

2 心肌炎的病理生理学

心肌炎的病理生理机制不清。大鼠肠道病毒心肌炎模型显示,病毒性心肌炎分为 3 期。

首先,病毒进入心肌细胞通过特定受体,柯萨奇病毒 B 及腺病毒通过柯萨奇和腺病毒受体(CAR)进入心肌细胞,柯萨奇病毒以衰退加速因子(DAF)及腺病毒特殊整合蛋白($\alpha v\beta 3$ 及 $\alpha v\beta 5$)作为协同受体。DCM 行心脏移植的患者,CAR 表达增高。CAR 表达增加是否为发生心肌炎的危险因素尚不明确。

病毒进入急性损伤的心肌细胞,通过复制导致心肌坏死,细胞内抗原暴露及宿主免疫系统激活。心肌炎急性期持续数天,进入以自身免疫反应为特征的第二阶段,即亚急性期。该期持续数周至数月,以病毒特异性 T 淋巴细胞激活为特征,造成靶器官损伤。细胞因子如肿瘤坏死因子、白细胞介素 1(IL-1、IL-6)、病毒抗体及心肌蛋白激活,加速心肌及其收缩功能损伤。多数心肌炎患者,通过免疫反应清除病毒而减轻心肌损害,左室功能完全恢复。也有部分患者,自身免疫过程不依赖心肌病毒存在,导致心肌重构形成 DCM。

心肌持续性炎症引起心肌重构,最终发展为 DCM。机体免疫导致细胞因子释放,引起炎症反应。组胺增加小鼠自身免疫性心肌炎的易感性^[7]。转化生长因子等细胞因子活化,导致细胞内信号传导蛋白 SMAD 级联反应,促纤维化因子增加、病理性纤维化,心肌重构、心功能下降,发生进行性心力衰竭。

3 临床表现

3.1 亚急性心肌炎

亚急性心肌炎可见于急性病毒感染或接种疫苗后,表现为一过性肌钙蛋白升高、心电图异常,其远期影响不明。

3.2 急性心力衰竭

心肌炎患者常合并急性 DCM,抗心力衰竭治疗有助于改善症状及左室功能^[8],在儿童更显著,其预后优于非感染性 DCM^[9]。急性心肌炎所致左室壁增厚由炎症引起,数周后消退,死亡风险或需心脏移植与血流动力学密切相关。急性感染 2 周内,突发严重心力衰竭需血运重建治疗,急性期过后通常恢复正常。暴发性或急性 DCM 患者,合并持续性室性心动过速、重度传导阻滞、常规抗心力衰竭治疗无效、组织活检提示广泛纤维化,预后较差。

3.3 心包炎

左室功能正常时,心包炎类似急性冠脉综合征,冠状动脉造影无明显病变;部分患者冠状动脉内乙酰胆碱试验显示,70% 冠状动脉痉挛。

3.4 心律失常

各种心肌炎可能导致房室传导阻滞、症状性心肌病。莱姆病、锥虫病与心脏传导阻滞、室性心律失常及慢性心肌炎有关^[10];白喉与室性心动过缓及房室传导阻滞有关。慢性 DCM 和新发室性心律失常或 II、III 度房室传导阻滞者,结节性心脏病(特发性巨细胞性心肌炎)的风险增加^[11]。心肌炎导致心动过速,类似于右室发育不良或心肌病导致的心律失常^[12]。

4 诊断

急性心肌炎的诊断目前仍为排除性诊断,在排除病因、诱因后,具备下列情况之一:(1)不能解释的肌钙蛋白升高;(2)心电图示急性心肌损伤;(3)超声心动图或磁共振(MRI)示心脏功能正常。无症状患者归为亚急性心肌炎。符合亚急性心肌炎的

标准并伴急性心力衰竭、胸痛、晕厥先兆或晕厥、心包炎,则诊断急性心肌炎。组织学检查显示为心肌炎,无论是否有症状,均可确诊。

心肌相关标志物检测有助于鉴别特殊病原学及炎症特点。34% 急性心肌炎患者肌钙蛋白 I 升高^[13,14]。抗心脏抗体对急性心肌炎的死亡风险评估及预测心脏移植很重要^[15]。心肌炎患者 C 反应蛋白、血沉及白细胞多升高,炎症标志物正常不能排除心肌炎症反应^[16]。

是否需病毒血清学检测尚存争议。Mahfoud 等^[16]报道,临床疑有心肌炎患者,仅 4% 与病毒感染的血清学证据相同,提示疑有心肌炎者无需常规查病毒血清学。

心肌炎的心电图改变缺乏特异性,如窦性心动过速、ST-T 改变、部分合并房室或束支传导阻滞。QRS 或 Q 波增宽提示预后不良,QRS 间期 ≥ 120 ms 是心脏猝死或心脏移植的独立危险因素。PR 间期缩短、弥漫性 ST 段抬高提示心外膜病变,与患者长期预后相关^[17]。QT > 440 ms、QRS 异常及心室异位节律者预后较差。心电图可用于疑诊心肌炎患者风险分层工具。

超声心动图对心肌炎的诊断,用于评估心腔大小、室壁厚度及收缩、舒张功能,排除其他原因所致心力衰竭、心包积液及心室内血栓^[18]。无心力衰竭表现时,超声心动图示左室收缩和舒张功能障碍及心肌组织收缩速度、变形参数有助于判断左室功能^[19]。暴发性心肌炎患者的心腔大小正常,室间隔厚度改变;急性心肌炎患者常有明显左室扩张,室壁厚度正常。

心脏 MRI 的灵敏度较高、无创性,可作为急性心肌炎的常规检查^[20]。联用钆剂、T1 和 T2 加权时, MRI 诊断心肌炎的灵敏度(67%)和特异度(91%)较高^[21],而区分急性心肌炎和慢性疤痕组织方面有限。

组织学检查显示炎症细胞浸润、伴或不伴心肌细胞损伤是诊断心肌炎的金标准。美国心脏协会/美国心脏病学会/欧洲心脏病学会(AHA/ACCF/ESC)联合声明指出,有下列情况者应行心内膜活检:(1)不明原因的心力衰竭,左室大小正常或增大,血流动力学稳定。(2)心室扩大,症状持续 2 周~3 个月,新发室性心律失常、高度房室传导阻滞,

常规治疗 1~2 周无效。临床诊断、治疗、预后判断困难,应考虑心内膜活检。儿童患者疑有急性心肌炎,心肌活检有助于评估药物疗效、心脏移植。左室与右室心肌活检同样安全。有经验者行左室及右室心内膜活检主要并发症发生率 $<1\%$ ^[22]。尽管心肌活检有较高价值,临床实施受到条件限制,对评估预后、指导治疗的临床价值尚未证实。

5 治疗

5.1 体力活动

急性心肌炎患者应避免乏氧运动^[23]。柯萨奇 B3 病毒性心肌炎鼠模型显示,持续高强度锻炼增加死亡率,并抑制 T 淋巴细胞活性。心肌炎是年轻运动员猝死的原因之一,2005 年贝塞斯达第 36 次会议指出,疑诊心肌炎的运动员需停止各种竞技性运动 6 个月以上。左室结构、功能恢复正常,且无心律失常时可参加训练及比赛。对心肌炎合并稳定性心力衰竭患者,建议参加适当体育锻炼。

5.2 抗病毒治疗

多数心肌炎由病毒感染导致。动物研究结果显示,干扰素 β (IFN- β)、IFN- $\alpha 2$ 减轻柯萨奇病毒 B3 致心肌炎心肌损伤、减少炎症细胞浸润,而 IFN- β 清除心肌病毒。左室功能障碍的心肌病患者,IFN- β 治疗可清除肠病毒或腺病毒,改善左室功能。炎症性 DCM 且有明确病毒感染者,IFN- β -1b 可有效抑制肠道病毒、部分清除 PVB19,改善心脏功能。

5.3 免疫治疗

20 多项有关免疫抑制、免疫调节、抗炎药及免疫吸附治疗心肌炎研究结果显示,免疫抑制治疗尚不能作为炎症性心肌病的标准治疗。在治疗心力衰竭基础上,加用免疫抑制剂并无额外获益;强的松联用硫唑嘌呤或环孢霉素治疗 1 年,并未显著降低死亡率,改善心功能。但这些研究未行免疫组织学、分子生物学检测,存在一定局限性。对明确存在病毒复制和心肌损伤的病毒性心肌炎患者,可考虑免疫抑制治疗。此外,免疫相关性心肌炎,如特发性巨细胞性心肌炎、心脏结节病、嗜酸粒细胞性心肌炎及系统性红斑狼疮等,也可考虑免疫抑制剂治疗。巨细胞性心肌炎免疫抑制治疗可改善预后,中位生存时间 12 个月,未治疗者仅 3 个月。心脏类肉瘤病患者,早期应用大剂量皮质类固醇有助于改善心功能。免疫抑制剂治疗者预后差异较大,5 年

生存率 60%~90%。

5.4 心力衰竭的药物治疗

多数心肌炎患者的临床心力衰竭症状较轻。心肌炎合并心力衰竭时,缺乏特异性治疗。主要为改善症状、预防心肌重构。心力衰竭的标准药物治疗包括利尿剂、 β 受体阻滞剂、血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素 II 受体 1 阻滞剂(ARB)、醛固酮受体拮抗剂等。

洋地黄对病毒性心肌炎的应用存在争议,心肌炎急性期,尽量避免应用。小剂量洋地黄有助于改善慢性收缩性心力衰竭症状;大剂量地高辛促使炎症细胞因子释放、加重心肌损伤。

心肌炎合并急性心力衰竭时,不建议常规应用钙拮抗剂。动物研究结果,氨氯地平通过抑制一氧化氮(NO)过表达,发挥心肌保护作用。大鼠免疫性心肌炎合并心力衰竭模型显示,普拉地平、氨氯地平均可延缓左室功能障碍及心脏重构。

非甾体抗炎药和秋水仙碱作为心包炎的非特异性抗炎治疗,并不适用于心肌炎患者^[24]。急性心肌炎鼠模型,吲哚美辛和非甾体抗炎药可加重炎症、增加死亡率。因此,左室功能正常的心包炎患者伴明显胸痛时,可给予低剂量非甾体抗炎药。

5.5 起搏器及植入式心脏除颤器

急性心肌炎、尤其类肉瘤病或巨细胞性心肌炎患者预后较差,伴 II~III 度房室传导阻滞者,考虑植入临时起搏器。室颤或症状性室性心律失常致心脏停搏者,植入埋藏式心脏除颤器(ICD)。心功能 NYHA III~IV 级、左室射血分数 $\leq 35\%$ 、及左束支传导阻滞者,常规抗心力衰竭治疗无效者,考虑心脏再同步化治疗^[25]。

5.6 机械循环支持及心脏移植

急性暴发性心肌炎合并心源性休克患者,标准药物治疗后仍无效者,及早机械循环支持。急性期过后,多数心功能可恢复正常,预后较好,5 年生存率 60%~80%^[26,27]。成年心肌炎接受心脏移植后的生存率与其他疾病相似,儿童心肌炎心脏移植的生存率较低。特发性巨细胞性心肌炎患者,复发风险 20%~25%。

6 预后

心肌炎患者的预后取决于临床表现如左室功能障碍、肺动脉高压、血压持续偏低、心率增快、心

肌标志物变化情况。左室射血分数正常的急性心肌炎患者,预后较好,多可自愈且无后遗症。血流动力学正常的暴发性病毒性心肌炎患者,长期预后佳,及早强化药物治疗和(或)机械循环支持患者的预后相对较好。类肉瘤病或巨细胞心肌炎患者,其预后取决于早期免疫抑制治疗或心脏移植,未行心脏移植者,5 年生存率 39%。

7 结语

心肌炎是感染、免疫及中毒等多种原因导致疾病,其临床诊断率较低、预后差异较大。近年在其诊断、病理生理学机制及治疗方面虽有一些进展,但标准治疗仅限于心力衰竭治疗。免疫调节及免疫抑制治疗限于非病毒性炎症性心肌病患者,如急性巨细胞性心肌炎、类肉瘤病及自身免疫病相关的急性心肌炎。在心肌炎诊治方面,如抗病毒选择、免疫抑制剂治疗时机等,仍需深入研究。

参 考 文 献

- [1] Breinholt JP, Moulik M, Dreyer WJ, et al. Viral epidemiologic shift in inflammatory heart disease: the increasing involvement of parvovirus B19 in the myocardium of pediatric cardiac transplant patients[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2010, 29(7):739-746.
- [2] Alarcón de Noya B, Díaz-Bello Z, Colmenares C, et al. Large urban outbreak of orally acquired acute Chagas disease at a school in Caracas, Venezuela[J]. *J Infect Dis*, 2010, 201(9): 1308-1315.
- [3] Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(13): 1248-1249.
- [4] Hidron A, Vogenthaler N, Santos-Preciado JJ, et al. Cardiac involvement with parasitic infections[J]. *Clin Microbiol Rev*, 2010, 23(2):324-349.
- [5] Vinit J, Bielefeld P, Muller G, et al. Heart involvement in Churg-Strauss syndrome: retrospective study in French Burgundy population in past 10 years[J]. *Eur J Intern Med*, 2010, 21(4): 341-346.
- [6] Nunes H, Freynet O, Naggara N, et al. Cardiac sarcoidosis [J]. *Semin Respir Crit Care Med*, 2010, 31(4): 428-441.
- [7] Case LK, Moussawi M, Roberts B, et al. Histamine H(1) receptor signaling regulates effector T cell responses and susceptibility to coxsackievirus B3-induced myocarditis[J]. *Cell Immunol*, 2012, 272(2): 269-274.
- [8] McNamara DM, Starling RC, Cooper LT, et al. Clinical and demographic predictors of outcomes in recent onset dilated cardiomyopathy: results of the IMAC (intervention in myocarditis and acute cardiomyopathy)-2 study[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2011, 58(11): 1112-1118.
- [9] Alvarez JA, Orav EJ, Wilkinson JD, et al. Competing risks for death and cardiac transplantation in children with dilated cardiomyopathy: results from the pediatric cardiomyopathy registry[J]. *Circulation*, 2011, 124(7): 814-823.
- [10] Costello JM, Alexander ME, Greco KM, et al. Lyme carditis in children: presentation, predictive factors, and clinical course[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(5): e835-e841.
- [11] Kandolin R, Lehtonen J, Kupari M. Cardiac sarcoidosis and giant cell myocarditis as causes of atrioventricular block in young and middle-aged adults [J]. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 2011, 4(3): 303-309.
- [12] Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F, et al. High prevalence of myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy differential diagnosis by electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(8): 681-689.
- [13] Lindenfeld J, Albert NM, Boehmer JP, et al. Executive summary: HFSA 2010 comprehensive heart failure practice guideline[J]. *Card Fail*, 2010, 16(6): e1-e194.
- [14] Heidecker B, Kittleson MM, Kasper EK, et al. Transcriptomic biomarkers for the accurate diagnosis of myocarditis[J]. *Circulation*, 2011, 123(11): 1174-1184.
- [15] Caforio AL, Tona F, Bottaro S, et al. Clinical implications of anti-heart autoantibodies in myocarditis and dilated cardiomyopathy[J]. *Autoimmunity*, 2008, 41(1): 35-45.
- [16] Mahfoud F, Gartner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(7): 897-903.
- [17] Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(4): 398-405.
- [18] Blauwet LA, Cooper LT. Myocarditis[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2010, 52(4):274-288.
- [19] Khoo NS, Smallhorn JF, Atallah J, et al. Altered left ventricular tissue velocities, deformation and twist in children and young adults with acute myocarditis and normal ejection fraction[J]. *Am Soc Echocardiogr*, 2012, 25(3): 294-303.
- [20] Mavrogeni S. Myocarditis in systemic diseases and the role of cardiovascular magnetic resonance[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2012, 53(2): 142-147.
- [21] Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC White Paper[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(17):1475-1487.
- [22] Yilmaz A, Kindermann I, Kindermann M, et al. Comparative evaluation of left and right ventricular endomyocardial biopsy: differences in complication rate and diagnostic performance[J]. *Circulation*, 2010, 122(9): 900-909.
- [23] Piepoli MF, Guazzi M, Boriani G, et al. Exercise intolerance

- in chronic heart failure: mechanisms and therapies. Part I [J]. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*, 2010, 17(6): 637-642.
- [24] Lotrionte M, Biondi-Zoccai G, Imazio M, et al. International collaborative systematic review of controlled clinical trials on pharmacologic treatments for acute pericarditis and its recurrences[J]. *Am Heart J*, 2010, 160(4): 662-670.
- [25] Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused update of ESC guidelines on device therapy in heart failure; an update of the 2008 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2010, 12(11): 1143-1153.
- [26] Mirabel M, Luyt CE, Leprince P, et al. Outcomes, long-term quality of life, and psychologic assessment of fulminant myocarditis patients rescued by mechanical circulatory support[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(5): 1029 -1035.
- [27] Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: a review of the Extracorporeal Life Support Organization Registry[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2): 382-387.

(收稿:2012-06-11 修回:2013-01-31)

(本文编辑:朱 映)

（上接第 102 页）

- [5] Ramsden DB, Ho PW, Ho JW, et al. Human neuronal uncoupling proteins 4 and 5 (UCP4 and UCP5): structural properties, regulation, and physiological role in protection against oxidative stress and mitochondrial dysfunction [J]. *Brain Behav*, 2012, 2(4): 468-478.
- [6] Jezek P, Engstova H, Zackova M, et al. Fatty acid cycling mechanism and mitochondrial uncoupling proteins [J]. *Biochim Biophys Acta*, 1998, 1365(1-2): 319-327.
- [7] Murray AJ, Cole MA, Lygate CA, et al. Increased mitochondrial uncoupling proteins, respiratory uncoupling and decreased efficiency in the chronically infarcted rat heart [J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2008, 44(4): 694-700.
- [8] Murakami K, Mizushiqe K, Noma T. Perindopril effect on uncoupling protein and energy metabolism in failing rat hearts [J]. *Hypertension*, 2002, 40(3): 251-255.
- [9] Votyakova TV, Reynolds IJ. DeltaPsi(m)-Dependent and-independent production of reactive oxygen species by rat brain mitochondria[J]. *J Neurochem*, 2001, 79(2): 266-277.
- [10] Parodi O, De Maria R, Roubina E. Redox state, oxidative stress and endothelial dysfunction in heart failure; the puzzle of nitrate-thiol interaction [J]. *J Cardiovasc Med*, 2007, 8(10): 756-774.
- [11] Rizzuto R, Bernardi P, Pozzan T. Mitochondria as all-round players of the calcium game [J]. *J Physiol*, 2000, 515(529): 37-47.
- [12] Nicholls DG. Mitochondrial function and dysfunction in the cell: its relevance to aging and aging-related disease [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2002, 34(11): 1372-1381.
- [13] Turner JD, Gaspers LD, Wang G, et al. Uncoupling protein-2 modulates myocardial excitation-contraction coupling [J]. *Circ Res*, 2010, 106(4): 730-738.
- [14] Correa F, Soto V, Zazueta C. Mitochondrial permeability transition relevance for apoptotic triggering in the post-ischemic heart [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2007, 39(4): 787-798.
- [15] Mattiasson G, Shamloo M, Gido G, et al. Uncoupling protein-2 prevents neuronal death and diminishes brain dysfunction after stroke and brain trauma [J]. *Nat Med*, 2003, 9(8): 1062-1068.
- [16] Sullivan PG, Dube C, Dorenbos K, et al. Mitochondrial uncoupling protein-2 protects the immature brain from excitotoxic neuronal death [J]. *Ann Neurol*, 2003, 53(6): 711-717.
- [17] Bodyak N, Riqor DL, Chen YS, et al. Uncoupling protein 2 modulates cell viability in adult rat cardiomyocytes [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2007, 293(1): H829-H839.

(收稿:2012-11-13 修回:2013-01-28)

(本文编辑:金谷英)