

# 儿童暴发性心肌炎免疫调节治疗进展

陈静<sup>1</sup>, 吴晓云<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学附属儿童医院心内科, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地, 儿科学重庆市重点实验室, 重庆

<sup>2</sup>南方科技大学医院儿科医学部, 广东 深圳

收稿日期: 2022年12月12日; 录用日期: 2023年1月5日; 发布日期: 2023年1月12日

## 摘要

儿童暴发性心肌炎是儿童急性心肌炎中最严重的类型, 以起病急骤、进展迅猛为特点, 且临床表现不典型, 常以心外表现为主, 是一种极易误诊、漏诊的急症。若能早期识别暴发性心肌炎患儿并给予积极有效的治疗和生命支持, 可显著降低其死亡率, 远期的预后也相对良好。目前对于儿童FM的治疗方法主要采用机械循环支持、正性肌力药物、抗心律失常药物、抗病毒药物、免疫调节药物等治疗。目前免疫调节药物主要包括糖皮质激素、静脉丙种球蛋白、其他免疫抑制剂等。现国内外有报道表明, 若在早期使用免疫调节治疗, 可以显著改善FM患儿的心脏功能, 降低住院期间死亡率。但鉴于国内外对于免疫调节治疗仍存有争议, 尚未得到广泛认可, 没有规范化治疗标准, 该文就儿童FM应用免疫调节药物治疗进展进行综述。

## 关键词

暴发性心肌炎, 免疫调节治疗, 免疫抑制剂, 细胞因子靶向治疗

# Advances in Immunomodulatory Treatment for Fulminant Myocarditis in Children

Jing Chen<sup>1</sup>, Xiaoyun Wu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, China International Science and Technology Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders, Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

<sup>2</sup>Department of Pediatric Medicine, Southern University of Science and Technology Hospital, Shenzhen Guangdong

Received: Dec. 12<sup>th</sup>, 2022; accepted: Jan. 5<sup>th</sup>, 2023; published: Jan. 12<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

## Abstract

**Fulminant myocarditis (FM) is the most serious type of acute myocarditis in children, which is characterized by rapid onset, rapid progression, and lack of specificity in clinical manifestations, often appears with extracardiac symptoms. It's easy to be misdiagnosed and missed diagnosis. If the children with FM can be identified early and given actively effective treatment and life support, their mortality rate can be significantly reduced, and the long-term prognosis is relatively good. At present, the treatment of FM in children mainly use mechanical circulation support, inotropic drugs, antiarrhythmic drugs, antiviral drugs, immunomodulatory drugs and other treatments. Immunomodulatory drugs mainly include corticosteroids, intravenous immunoglobulin, and other immunosuppressants. Some reports at home and abroad show that if the immunomodulatory therapy is used in the early stage, it can significantly improve the cardiac function of the children with FM and reduce the mortality rate during the hospital period. In view of the controversy about immunomodulatory therapy at home and abroad, it has not been widely recognized, and without standardized treatment standard. This article reviews the progress of using immunomodulatory drugs in children with FM.**

## Keywords

**Fulminant Myocarditis, Immunomodulatory Therapy, Immunosuppressant, Cytokine-Targeted Therapy**

Copyright © 2023 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. 引言

暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM)是急性心肌炎最严重的一种特殊类型, 主要特点是起病急骤, 病情进展极其迅速, 即使采用积极的药物治疗和机械循环支持其死亡率也极高[1] [2]。我国尚无明确流行病学数据, 在日本第二次全国性调查中显示, 在儿童患者中 FM 占急性心肌炎的 33.5%, 存活率仅为 48.6%左右[3]。儿童 FM 早期症状缺乏特异性, 在我国的多项研究中显示, FM 患儿常以循环系统以外的症状如呕吐、腹痛、食欲下降等消化道症状及神萎、嗜睡、晕厥、抽搐等神经系统症状为首表现, 而易被漏诊、误诊, 少数以出现严重心律失常、阿-斯综合症、心力衰竭、心源性休克等被重视, 甚至可合并多器官功能衰竭[4] [5] [6]。然而若能对 FM 患儿进行早期的识别及积极有效的治疗, 能大大降低其死亡率, 其左心功能完全恢复率及长期无移植生存率可能较急性心肌炎更高[7] [8] [9]。FM 目前尚无特效的治疗手段, 主要包括机械循环支持, 正性肌力药物, 抗心律失常药物, 抗病毒药物, 免疫调节药物等综合治疗, 其中免疫调节治疗越来越受到重视。中华医学会心血管病分会组织国内相关专家制定和发布的《中国成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识》[10]中把免疫调节治疗视为救治方案的核心之一, 认为是免疫调节治疗是 FM 救治中的治本之策。虽然我国尚没有儿童 FM 治疗的指南或专家共识, 但国内外有报道表明, 若在早期使用免疫调节治疗, 可以显著改善 FM 患儿的心脏功能, 降低住院期间死亡率。本文重点探讨目前儿童 FM 免疫调节治疗相关进展。

## 2. 暴发性心肌炎病因及病理类型

FM 目前病因尚不明确, 可能跟感染、药物毒性和自身免疫反应等相关。心内膜组织活检现仍被认为是心肌炎诊断的金标准, 根据活检样本的病理学及病毒基因组学检查结果, 可以指导治疗及判断预后。在心内膜组织活检中可以发现 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞等浸润。根据心内膜组织活检的病理类型不同, 可以将 FM 分为淋巴细胞性心肌炎、巨细胞性心肌炎及嗜酸性粒细胞心肌炎 [11] [12]。

其中淋巴细胞性心肌炎是最常见的类型, 其病因主要为病毒感染, 在儿童 FM 中过去普遍认为柯萨奇病毒 B 组(coxsackievirus B, CVB)为引起 FM 最常见的病毒, 但近几年研究表明细小病毒 B19 (parvovirus B19, PVB19)及人类疱疹病毒 6 (human herpes virus 6, HHV6)在 FM 患者中检出率有极大的提高 [13]。而嗜酸性粒细胞心肌炎多与自身免疫反应、药物、疫苗或寄生虫感染相关, 引起嗜酸性粒细胞心肌炎常见的药物主要为氯氮平、磺胺类抗生素、甲基多巴和一些抗癫痫药物, 同时根据美国居民的疫苗接种情况调查显示平均约 1 万人就有 5.5 人在接种天花疫苗后发生嗜酸性粒细胞心肌炎 [14]。在 2009 年 Enko 等 [15] 也有关于犬弓形虫感染后内脏幼虫迁移相关的暴发性嗜酸性粒细胞心肌炎的报道。巨细胞性心肌炎是一种罕见的 FM 形式, 常伴有室性心律失常及房室传导阻滞, 致死率极高, 通常被认为与多种因素触发的自身免疫性疾病相关, 据日本某研究机构研究显示 [16], 高达 19% 的巨细胞性心肌炎患者有其他自身免疫性疾病的病史(如炎症性肠病、冷纤维蛋白原血症、视神经炎、桥本甲状腺炎、类风湿性关节炎、高颈动脉炎、颞动脉炎、重症肌无力、全身脱发、白癜风、眼眶肌炎、自身免疫性肝炎、格林-巴雷综合征、系统性红斑狼疮、干燥和恶性贫血等)。

## 3. 暴发性心肌炎发病机制

目前普遍认为心肌炎的产生是外部环境的刺激与宿主自身免疫系统相互作用的结果。嗜酸性粒细胞心肌炎和巨细胞性心肌炎是两种罕见的特发性疾病, 其病因学被认为是基于遗传易感性的自身免疫性疾病, 在巨细胞性心肌炎实验模型中发现心脏肌凝球蛋白可作为抗原触发自身免疫诱导巨细胞性心肌炎的发生 [16]。同时在动物实验的研究中 [17] 我们可以发现免疫系统在心脏的稳态及疾病发展中同样也发挥了作用, 在健康小鼠的心脏中, 主要的免疫细胞类型, 包括单核吞噬细胞、中性粒细胞、B 细胞和 T 细胞都可以在活检组织中找到, 正常小鼠心脏甚至还含有树突状细胞和肥大细胞。这些细胞在心脏的发育及组织功能的稳定中发挥着巨大的作用, 如在小鼠的心脏中发现巨噬细胞与心脏的传导系统有着相互作用, 若巨噬细胞被消耗就可能导致心脏的传导功能出现异常 [18]。在以 CVB3 诱导心肌炎的小鼠模型中, 整个发病过程可分为 3 个阶段 [19] [20] [21]。

第一阶段为病毒血症阶段, CVB3 通过柯萨奇/腺病毒受体(Coxsackie/adenoviral receptor, CAR)进入心肌细胞, 在肌细胞内复制并产生病毒蛋白酶, 裂解细胞骨架蛋白导致心肌组织受损。

第二阶段为自身免疫阶段, 心肌炎中的大多数组织损伤是由病毒与自身免疫系统的相互作用造成的。当 CVB3 进入心肌后首先面临的是固有免疫, 其通过 toll 样受体(TLRs)激活炎症反应, TLRs 存在于所有类型的细胞中, 而 TLR-3 和 TLR-4 在心血管系统中尤其丰富, 这些受体可以识别来自细菌、病毒、外源核酸序列等常见抗原模式, 一旦被激活就会传递级联信号激活核转录因子, 刺激肥大细胞产生促炎细胞因子参与炎症反应, 以及趋化淋巴细胞、中性粒细胞和单核细胞等炎症细胞的浸润和产生相应的炎性介质。同时炎症细胞所产生的炎性介质也启动了来自机体的获得性免疫机制, 促使 T 细胞和 B 细胞的增殖活化, 它们能够识别特定的肽序列从而产生机体的细胞免疫及体液免疫。浸润的炎症细胞及受损的组织细胞也进一步瀑布式释放细胞因子如肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)、白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1)和白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10 (interleukin-10, IL-10)等, 进一步导致心肌

细胞损伤。

第三阶段则为扩张性心肌病阶段,即在自身免疫阶段所产生的细胞因子持续存在的情况下,可以有效激活基质金属蛋白酶(MMPs),从而产生降解心脏的间质胶原蛋白和弹性蛋白框架的作用[22],同时病毒感染可以影响凋亡基因的表达,同时通过诱导细胞和体液免疫以及多种细胞因子也可以导致心肌细胞凋亡,对心肌细胞这样一种高度分化认为不具有再生能力的组织细胞,细胞凋亡将引起心肌组织的病理损伤,以及心肌细胞的丢失和减少,心肌组织重构,促使扩张性心肌病形成[23]。

随着对暴发性心肌炎发病机制的深入研究,目前普遍认为病毒感染的两次免疫反应是疾病发展中最重要的机制[24],若能在自身免疫反应时使用免疫调节剂抑制该免疫反应,同时减少细胞因子对心肌组织的损害,可能可以减轻心肌的炎症反应及损伤。

## 4. 免疫调节治疗

综上所述,自身免疫反应在 FM 的发病机制中起着重要的作用,早在 1999 年 Opavsky 等[25]研究发现,在 CD4+ T 细胞和 CD8+ T 细胞敲除的小鼠中,接受 CVB3 感染后其心肌炎的发生率及死亡率较对照组降低,但是 CVB3 感染的滴度却没有显著差异,这在早期为免疫抑制剂治疗 FM 提供了有力的依据。因此使用免疫调节治疗来阻断 FM 发病中的免疫介导机制,对缓解临床症状和改善患者的预后具有十分重要的作用[26]。目前免疫调节药物主要包括糖皮质激素、静脉丙种球蛋白、其他免疫抑制剂(如环孢素、环磷酰胺、他克莫司等等)。

### 4.1. 糖皮质激素

糖皮质激素本身具有抑制免疫反应、抗炎、抗休克、消除过敏反应、抑制炎症性水肿、减少毒素和炎症因子对心肌的不良影响的作用。近几十年来,关于糖皮质激素用于淋巴细胞性心肌炎的临床治疗一直存在着较大争议,一般认为,在病毒血症阶段应小心使用,其可能导致病毒复制扩散[27]。但是据王道文为首的研究团队[28]报道,早期使用糖皮质激素可显著降低感染 CVB3 小鼠的死亡率及其心脏组织中的病毒滴度。近期 Blagova 等研究也证明,无论在心肌内膜组织活检中病毒阳性与否,使用糖皮质激素等免疫抑制剂治疗可以显著改善淋巴细胞性心肌炎患者的预后[29]。在嗜酸细胞性心肌炎中,使用高剂量的糖皮质激素治疗同样有较好的效果[30] [31] [32]。在芬兰的一项涉及 37 例巨细胞性心肌炎患者病例研究中,70%的患者接受了包括糖皮质激素在内的三重免疫抑制治疗,其 1 年和 5 年无移植生存率分别为 80% (95%CI, 64~90)和 58% (95%CI, 44~70) [33]。我国 2017 年成人 FM 诊治专家共识[10]也强调了早期、足量使用静脉滴注糖皮质激素的重要性。

现一些国内外的临床研究及病例报道也证实糖皮质激素的使用在儿童 FM 治疗中的作用。2015 年印度儿科 Bjelakovic [34]报道了 2 例处于心源性休克的 FM 患儿在使用大剂量甲基泼尼松龙(10 mg/kg/h)治疗后,其血氧饱和度及血压在 10 小时内恢复正常,左心功能在 2 周内完全恢复。我国的一项临床研究[35]在 67 例 FM 患儿中使用甲泼尼龙静滴,剂量 5~20 mg/kg/d,一般疗程为 3 天,病情稳定后改为口服泼尼松,并逐渐减量直至停药,其存活率(69.2%)比未使用组存活率(16.7%)明显升高( $P < 0.05$ )。2022 年 Vilomara 等[36]在 11 例聚合酶链反应(PCR)确诊细小病毒 B19 心肌炎患儿的治疗中同样发现接受糖皮质激素的治疗可以显著改善患儿心脏功能。但遗憾的是目前暂无儿童 FM 关于糖皮质激素使用的推荐剂量,仍需要多机构大样本随机临床对照研究来实验证实。

### 4.2. 静脉丙种球蛋白(Intravenous Immunoglobulin, IVIG)

IVIG 具有直接中和毒素,协同杀灭细菌、病毒和其它病原体的作用,还可以调节免疫反应,阻断自身免疫过程,降低炎性介质和细胞因子的分泌,如 IL-6 和 IL-1 [37]。静脉注射的丙种球蛋白产物有两种:

仅含 IgG 的 IVIG 和含 IgG、IgA 和 IgM 的 IVIGAM。Anthony 等[38]实验表明, 免疫球蛋白 G (IgG) 单体的抗炎活性依赖于 IgG Fc 片段的 n-链聚糖的唾液酸化。IVIGAM 中的 IgM 部分可以在控制炎症和自身免疫性疾病中发挥独特的作用。Shioji 等的研究显示, 在肌球蛋白诱导的大鼠 FM 中, 免疫球蛋白通过 Fc 片段介导的抗炎作用和抑制树突状细胞介导的初始抗原启动过程, 可显著改善 FM, 这为免疫球蛋白治疗 FM 提供了基础[39]。

早在 1994 年就有研究报道在 24 小时内使用大剂量 IVIG (2 g/kg) 治疗儿童急性心肌炎患者组与未使用 IVIG 组相比, 其左心室功能 1 年内完全恢复的概率更高 ( $P = 0.03$ ), 且 1 年后的生存率也有提高 (84% vs 60%,  $P = 0.069$ ) [40]。近年来也有多位国内外学者相继报道在 FM 早期使用大剂量 IVIG 取得了良好的疗效[41] [42] [43]。据 huang 等[44] meta 分析显示在国内外 13 项研究中 (1534 例) 使用 IVIG 治疗显著降低了急性心肌炎患者的住院死亡率 (OR: 0.44, 95% CI 0.17~0.71,  $P < 0.001$ ) 并改善了左心室射血分数 (LVEF) (OR: 1.73, 95% CI 1.34~2.13,  $P < 0.001$ ), 同时, FM 患者在 IVIG 组中表现出更高的生存率 (OR: 2.80, 95% CI 1.16 至 6.77,  $P = 0.022$ )。

然而, 仍有学者对 IVIG 治疗 FM 的有效性表示质疑, 2015 的一项大样本回顾性队列研究指出 IVIG 不能降低 FM 患者的住院病死率[45]。但进一步分析该研究纳入的治疗组, 多数患者 IVIG 使用剂量未达到 2 g/kg 体重, 使用剂量不足可能是导致效果不佳的重要原因之一。且治疗组仅纳入了机械循环支持后才应用 IVIG 治疗的患者, 对于儿童 FM 患者来说, 与成人相比更容易在早期发生自身反应炎症[46], 若已使用机械循环支持说明病情已相当严重, 此时再使用 IVIG 治疗已为时已晚。因此, 目前 IVIG 使用的剂量和时间可能是儿童 FM 治疗是否有效的关键所在, 但仍需要高质量大样本的临床实验来证实。

### 4.3. 其他免疫抑制剂

除了糖皮质激素及 IVIG 外, 尚有一些其他的免疫抑制剂在 FM 的治疗中得到有效应用, 主要包括硫唑嘌呤、环孢素、环磷酰胺、他克莫司、莫罗单抗-CD3 等。但是在 FM 患者中是否使用免疫抑制剂以及对免疫抑制剂应用的方式和时机的把握尤为关键。一般主张将针对淋巴细胞的免疫抑制剂或细胞毒性药物联合糖皮质激素和 IVIG 同时使用[47]。

在巨细胞性心肌炎的治疗中有研究显示早期单独使用糖皮质激素对于患者延长无移植生存期无意义, 在联合其他免疫抑制剂如环孢素、硫唑嘌呤或莫罗单抗-CD3 等治疗时, 可以将患者无移植生存率中位数从 3.0 个月延长到 12.4 个月[48]。在一项儿童多中心巨细胞性心肌炎的研究调查中, 在使用糖皮质激素联合环孢素和/或硫唑嘌呤治疗时, 也可以延长患儿的无移植存活期[48] [49]。在马尔堡登记的嗜酸性粒细胞心肌炎患者中, 长期使用糖皮质激素和硫唑嘌呤的 10 例患者的平均生存率可达到 8.4 年, 目前糖皮质激素联合酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼或美泊利珠单抗也被推荐应用于嗜酸性粒细胞心肌炎的治疗[37]。2021 年 Marcolongo 等[50]研究的儿童自身免疫性心肌炎病例分析中, 也证实了甲氨蝶呤联合糖皮质激素可成功治疗原发性嗜酸性粒细胞心肌炎。目前为了尽量减少免疫抑制剂的药物副作用, 一些研究中心开始选择优先使用他克莫司和霉酚酸酯, 在已发表的使用他克莫司的病例报告来看, 其副作用可能更少[51] [52] [53]。综上所述, FM 患儿若在标准治疗无效的情况下可考虑使用联合免疫抑制治疗。

### 4.4. 细胞因子靶向治疗

在 FM 患者中早期细胞因子谱和浓度有显著变化, 大多数细胞因子表达上调, 造成了免疫稳态的紊乱, 可被称之为“细胞因子风暴”, 其中 IL-1b、IL-4、IL-17B、IL-23、IL-10、IL-18、ST2 和 IFN  $\gamma$  可显著上调, 加重心肌的炎症反应[54]。目前有研究发现, 靶向中断细胞因子的炎症反应可能是一个重要的治疗靶点, Kraft 等[55]在 CVB3 心肌炎小鼠模型中使用抗小鼠 IL-1 抗体进行治疗, 发现其病毒复制、心

脏损伤和炎症可显著减少, 这为针对精确细胞因子的治疗提供了证据。鉴于 FM 有不同的病理类型, 它们是否存在共同的免疫反应或者关键的细胞因子尚不明确, 仍需进一步研究。但是不难看出, 细胞因子的靶向治疗可能是一种很有前景的治疗方法。

综上所述, 越来越多的研究证明了免疫调节药物在儿童 FM 治疗中的有效性, 但是其使用的时机及剂量尚无统一标准, 仍需要大量多中心的临床随机对照研究和长期随访结果进一步证实。随着机械循环支持的有效应用为 FM 患儿提供了生命的桥梁, 为免疫调节治疗争取了更多的空间及时间, 相信随着更多的儿科机构对免疫调节药物的不断研究、应用, 免疫调节治疗能进一步在儿童 FM 的治疗中得到发展, 降低 FM 患儿的死亡率, 改善其远期预后。

## 参考文献

- [1] Ginsberg, F. and Parrillo, J.E. (2013) Fulminant Myocarditis. *Critical Care Clinics*, **29**, 465-483. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2013.03.004>
- [2] 杜军保, 张清友. 暴发性心肌炎的诊断与紧急救治[J]. 实用儿科临床杂志, 2004, 19(11): 925-927.
- [3] Hiroyuki, M., et al. (2016) Clinical Features of Acute and Fulminant Myocarditis in Children—2nd Nationwide Survey by Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery. *Circulation Journal*, **80**, 2362-2368. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-16-0234>
- [4] 易聪, 余香, 易岂建. 222 例儿童病毒性心肌炎临床分析[J]. 重庆医科大学学报, 2020,45(4): 459-463.
- [5] 夏源园, 龚方威. 50 例儿童暴发性心肌炎的临床特点及危险因素分析[C]//2018 年浙江省医学会儿科学分会学术年会. 2018: 330-331.
- [6] 汤磊, 朱叶芳. 36 例儿童暴发性心肌炎的临床分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(31): 4241-4242.
- [7] Sankar, J., Khalil, S., Jeeva, S.M., et al. (2011) Short-Term Outcomes of Acute Fulminant Myocarditis in Children. *Pediatric Cardiology*, **32**, 885-890. <https://doi.org/10.1007/s00246-011-0007-8>
- [8] McCarthy, R.R., Boehmer, J.P., Hruban, R.H., et al. (2000) Long-Term Outcome of Fulminant Myocarditis as Compared with Acute (Nonfulminant) Myocarditis. *The New England Journal of Medicine*, **342**, 690-695. <https://doi.org/10.1056/NEJM200003093421003>
- [9] Amabile, N., Fraisse, A., Bouvenot, J., et al. (2006) Outcome of Acute Fulminant Myocarditis in Children. *Heart*, **92**, 1269-1273. <https://doi.org/10.1136/hrt.2005.078402>
- [10] 成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(9): 742-752.
- [11] Feldman, A.M. and McNamara, D. (2000) Myocarditis. *The New England Journal of Medicine*, **343**, 1388-1398. <https://doi.org/10.1056/NEJM200011093431908>
- [12] Cooper, L.J. (2009) Myocarditis. *The New England Journal of Medicine*, **360**, 1526-1538. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0800028>
- [13] Maisch, B., Ruppert, V. and Pankuweit, S. (2014) Management of Fulminant Myocarditis: A Diagnosis in Search of Its Etiology but with Therapeutic Options. *Current Heart Failure Reports*, **11**, 166-177. <https://doi.org/10.1007/s11897-014-0196-6>
- [14] Barton, M., Finkelstein, Y., Opavsky, M.A., et al. (2008) Eosinophilic Myocarditis Temporally Associated with Conjugate Meningococcal C and Hepatitis B Vaccines in Children. *The Pediatric Infectious Disease Journal*, **27**, 831-835. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31816ff7b2>
- [15] Enko, K., Tada, T., Ohgo, K.O., et al. (2009) Fulminant Eosinophilic Myocarditis Associated with Visceral Larva Migrants Caused by *Toxocara canis* Infection. *Circulation Journal*, **73**, 1344-1348. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-08-0334>
- [16] Izumi, T., Kodama, M. and Shibata, A. (1991) Experimental Giant Cell Myocarditis Induced by Cardiac Myosin Immunization. *European Heart Journal*, **12**, 166-168. [https://doi.org/10.1093/eurheartj/12.suppl\\_D.166](https://doi.org/10.1093/eurheartj/12.suppl_D.166)
- [17] Swirski, F.K. and Nahrendorf, M. (2018) Cardioimmunology: The Immune System in Cardiac Homeostasis and Disease. *Nature Reviews Immunology*, **18**, 733-744. <https://doi.org/10.1038/s41577-018-0065-8>
- [18] Hulsmans, M., Clauss, S., Xiao, L., et al. (2017) Macrophages Facilitate Electrical Conduction in the Heart. *Cell*, **169**, 510-522. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2017.03.050>
- [19] Pollack, A., Kontorovich, A.R., Fuster, V., et al. (2015) Viral Myocarditis—Diagnosis, Treatment Options, and Current Controversies. *Nature Reviews Cardiology*, **12**, 670-680. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2015.108>

- [20] Huber, S.A. and Lodge, P.A. (1984) Coxsackievirus B-3 Myocarditis in Balb/c Mice. Evidence for Autoimmunity to Myocyte Antigens. *The American Journal of Pathology*, **116**, 21-29.
- [21] Rose, N.R., Wolfgram, L.J., Herskowitz, A., et al. (1986) Postinfectious Autoimmunity: Two Distinct Phases of Coxsackievirus B3-Induced Myocarditis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **475**, 146-156. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1986.tb20864.x>
- [22] Kuhl, U., Pauschinger, M., Schwimmbeck, P.L., et al. (2003) Interferon-Beta Treatment Eliminates Cardiotropic Viruses and Improves Left Ventricular Function in Patients with Myocardial Persistence of Viral Genomes and Left Ventricular Dysfunction. *Circulation*, **107**, 2793-2798. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072766.67150.51>
- [23] 卢少玲, 张烁. 病毒性心肌炎演变为扩张型心肌病的机制[J]. 心血管康复医学杂志, 2016, 25(3): 341-343.
- [24] Liu, P.P. and Mason, J.W. (2001) Advances in the Understanding of Myocarditis. *Circulation*, **104**, 1076-1082. <https://doi.org/10.1161/hc3401.095198>
- [25] Opavsky, M.A., Penninger, J., Aitken, K., et al. (1999) Susceptibility to Myocarditis Is Dependent on the Response of Alphabeta T Lymphocytes to Coxsackieviral Infection. *Circulation Research*, **85**, 551-558. <https://doi.org/10.1161/01.RES.85.6.551>
- [26] Jensen, L.D. and Marchant, D.J. (2016) Emerging Pharmacologic Targets and Treatments for Myocarditis. *Pharmacology & Therapeutics*, **161**, 40-51. <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.03.006>
- [27] Bozkurt, B., Colvin, M., Cook, J., et al. (2016) Current Diagnostic and Treatment Strategies for Specific Dilated Cardiomyopathies: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **134**, e579-e646. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000455>
- [28] Li, S., Xu, S., Li, C., et al. (2019) A Life Support-Based Comprehensive Treatment Regimen Dramatically Lowers the In-Hospital Mortality of Patients with Fulminant Myocarditis: A Multiple Center Study. *Science China Life Sciences*, **62**, 369-380. <https://doi.org/10.1007/s11427-018-9501-9>
- [29] Blagova, O., Nedostup, A., Kogan, E., et al. (2020) Immunosuppressive Therapy of Biopsy Proved Immune-Mediated Lymphocytic Myocarditis in the Virus-Negative and Virus-Positive Patients. *Cardiovascular Pathology*, **49**, Article ID: 107260. <https://doi.org/10.1016/j.carpath.2020.107260>
- [30] Allen, S.F., Godley, R.W., Evron, J.M., et al. (2014) Acute Necrotizing Eosinophilic Myocarditis in a Patient Taking *Garcinia cambogia* Extract Successfully Treated with High-Dose Corticosteroids. *The Canadian Journal of Cardiology*, **30**, 1713-1732. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2014.08.025>
- [31] Callan, P.D., Baltabaeva, A., Kamal, M., et al. (2017) Acute Fulminant Necrotizing Eosinophilic Myocarditis: Early Diagnosis and Treatment. *ESC Heart Failure*, **4**, 660-664. <https://doi.org/10.1002/ehf2.12146>
- [32] Yonenaga, A., Hasumi, E., Fujii, K., et al. (2018) Prognostic Improvement of Acute Necrotizing Eosinophilic Myocarditis (ANEM) through a Rapid Pathological Diagnosis and Appropriate Therapy. *International Heart Journal*, **59**, 641-646. <https://doi.org/10.1536/ihj.17-308>
- [33] Ekstrom, K., Lehtonen, J., Kandolin, R., et al. (2016) Long-Term Outcome and Its Predictors in Giant Cell Myocarditis. *European Journal of Heart Failure*, **18**, 1452-1458. <https://doi.org/10.1002/ehf.606>
- [34] Bjelakovic, B., Vukomanovic, V. and Jovic, M. (2016) Fulminant Myocarditis in Children Successfully Treated with High Dose of Methyl-Prednisolone. *Indian Journal of Pediatrics*, **83**, 268-269. <https://doi.org/10.1007/s12098-015-1831-2>
- [35] 李骄. 儿童暴发性心肌炎 67 例临床分析[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [36] Esmel-Vilomara, R., Dolader, P., Izquierdo-Blasco, J., et al. (2022) Parvovirus B19 Myocarditis in Children: A Diagnostic and Therapeutic Approach. *European Journal of Pediatrics*, **181**, 2045-2053. <https://doi.org/10.1007/s00431-022-04406-x>
- [37] Maisch, B. and Pankuweit, S. (2012) Current Treatment Options in (Peri)myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy. *Herz*, **37**, 644-656. <https://doi.org/10.1007/s00059-012-3679-9>
- [38] Anthony, R.M., Nimmerjahn, F., Ashline, D.J., et al. (2008) Recapitulation of IVIG Anti-Inflammatory Activity with a Recombinant IgG Fc. *Science*, **320**, 373-376. <https://doi.org/10.1126/science.1154315>
- [39] Shioji, K., Kishimoto, C. and Sasayama, S. (2001) Fc Receptor-Mediated Inhibitory Effect of Immunoglobulin Therapy on Autoimmune Giant Cell Myocarditis: Concomitant Suppression of the Expression of Dendritic Cells. *Circulation Research*, **89**, 540-546. <https://doi.org/10.1161/hh1801.096263>
- [40] Drucker, N.A., Colan, S.D., Lewis, A.B., et al. (1994) Gamma-Globulin Treatment of Acute Myocarditis in the Pediatric Population. *Circulation*, **89**, 252-257. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.89.1.252>
- [41] 杨晓霞, 李忠义. 大剂量丙种球蛋白及甲基泼尼松龙冲击治疗小儿暴发性心肌炎 32 例临床分析[J]. 临床医药实践, 2011, 20(3): 197-198.

- [42] Piccininni, J.A., Richmond, M.E., Cheung, E.W., *et al.* (2018) Influenza Myocarditis Treated with Antithymocyte Globulin. *Pediatrics*, **142**, e20180884. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-0884>
- [43] Barry, T., Gallen, R., Freeman, C., *et al.* (2021) Successful Treatment of Steroid-Refractory Checkpoint Inhibitor Myocarditis with Globulin Derived-Therapy: A Case Report and Literature Review. *The American Journal of the Medical Sciences*, **362**, 424-432. <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2021.04.018>
- [44] Huang, X., Sun, Y., Su, G., *et al.* (2019) Intravenous Immunoglobulin Therapy for Acute Myocarditis in Children and Adults. *International Heart Journal*, **60**, 359-365. <https://doi.org/10.1536/ihj.18-299>
- [45] Isogai, T., Yasunaga, H., Matsui, H., *et al.* (2015) Effect of Intravenous Immunoglobulin for Fulminant Myocarditis on In-Hospital Mortality: Propensity Score Analyses. *Journal of Cardiac Failure*, **21**, 391-397. <https://doi.org/10.1016/j.cardfail.2015.01.004>
- [46] Takada, H., Kishimoto, C. and Hiraoka, Y. (1995) Therapy with Immunoglobulin Suppresses Myocarditis in a Murine Coxsackievirus B3 Model. Antiviral and Anti-Inflammatory Effects. *Circulation*, **92**, 1604-1611. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.92.6.1604>
- [47] Hafezi-Moghadam, A., Simoncini, T., Yang, Z., *et al.* (2002) Acute Cardiovascular Protective Effects of Corticosteroids Are Mediated by Non-Transcriptional Activation of Endothelial Nitric Oxide Synthase. *Nature Medicine*, **8**, 473-479. <https://doi.org/10.1038/nm0502-473>
- [48] Cooper, L.J., Berry, G.J. and Shabetai, R. (1997) Idiopathic Giant-Cell Myocarditis—Natural History and Treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators. *The New England Journal of Medicine*, **336**, 1860-1866. <https://doi.org/10.1056/NEJM199706263362603>
- [49] Cooper, L.T. (2007) Giant Cell Myocarditis in Children. *Progress in Pediatric Cardiology*, **24**, 47-49. <https://doi.org/10.1016/j.ppedcard.2007.08.002>
- [50] Marcolongo, R., Rizzo, S., Cerutti, A., *et al.* (2021) The Multiple Faces of Autoimmune/Immune-Mediated Myocarditis in Children: A Biopsy-Proven Case Series Treated with Immunosuppressive Therapy. *ESC Heart Failure*, **8**, 1604-1609. <https://doi.org/10.1002/ehf2.13163>
- [51] Steinhaus, D., Gelfand, E., VanderLaan, P.A., *et al.* (2014) Recovery of Giant-Cell Myocarditis Using Combined Cytolytic Immunosuppression and Mechanical Circulatory Support. *The Journal of Heart and Lung Transplantation*, **33**, 769-771. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2014.02.018>
- [52] Chaudhry, M.A., Correa, A., Lee, C., *et al.* (2015) Modern Day Management of Giant Cell Myocarditis. *International Journal of Cardiology*, **178**, 82-84. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2014.10.131>
- [53] Grabmaier, U., Brenner, C., Methe, H., *et al.* (2013) An Alternative Immunosuppressive Regimen to Prolong Transplant Free Survival in a Patient with Giant Cell Myocarditis. *International Journal of Cardiology*, **168**, e27-e28. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.05.078>
- [54] Hang, W., Chen, C., Seubert, J.M., *et al.* (2020) Fulminant Myocarditis: A Comprehensive Review from Etiology to Treatments and Outcomes. *Signal Transduction and Targeted Therapy*, **5**, 287. <https://doi.org/10.1038/s41392-020-00360-y>
- [55] Kraft, L., Erdenesukh, T., Sauter, M., *et al.* (2019) Blocking the IL-1beta Signalling Pathway Prevents Chronic Viral Myocarditis and Cardiac Remodeling. *Basic Research in Cardiology*, **114**, 11. <https://doi.org/10.1007/s00395-019-0719-0>