

# 暴发性心肌炎的诊疗进展

徐婷欢, 刘晓燕\*

重庆医科大学附属儿童医院心血管内科, 重庆

收稿日期: 2022年2月23日; 录用日期: 2022年3月15日; 发布日期: 2022年3月28日

## 摘要

暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM)是一种以急性血流动力学障碍为主要表现的心肌炎, 其病情发展迅猛, 病情凶险, 预后差, 且其早期症状不典型, 易误诊。国内最新的心肌炎的诊断标准为《儿童心肌炎诊断建议(2018年版)》, 诊断方法包括临床表现、血清生化学指标测定、心电生理、超声心动图、心脏磁共振等。除常规治疗外, 近年来, 新开展的机械辅助治疗(体外膜肺氧合、主动脉内球囊反搏等)大大降低了FM的病死率, 中药联合治疗也在逐渐发展。本文就儿童FM的诊疗研究进展予以综述。

## 关键词

暴发性心肌炎, 儿童, 诊断, 治疗

# Progress in Diagnosis and Treatment of Fulminant Myocarditis

Tinghuan Xu, Xiaoyan Liu\*

Department of Cardiovascular Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Feb. 23<sup>rd</sup>, 2022; accepted: Mar. 15<sup>th</sup>, 2022; published: Mar. 28<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Fulminant myocarditis (FM) is a kind of myocarditis with acute hemodynamic disorders as its main manifestations, which has quick onset and poor prognosis. Its early symptoms are usually atypical and easily misdiagnosed. The recognized diagnostic criterion for myocarditis is *Diagnosis Recommendations for the Children's Myocarditis (2018)*, including clinical manifestations, serum biomarkers, electrocardiogram, echocardiography, cardiac MRI, etc. In recent years, Emerging MCS medical technologies (ECMO, VAD, IABP, etc.), have greatly reduced the mortality of FM. The TCM therapy is also developing gradually. This article reviews the progress of diagnosis and treatment of FM in children.

\*通讯作者。

## Keywords

### Fulminant Myocarditis, Children, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 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. 前言

暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM)是一组罕见的以突发、严重的弥漫性心肌炎症损伤为特征的临床综合征,其迅速出现的难以纠正的血流动力学障碍,常致心源性休克、心力衰竭或致死性心律失常[1]。其病死率高,预后差[2],因此,FM的早期诊断和及时治疗具有重要意义。本文就儿童FM的诊疗研究进展予以综述。

## 2. FM的病因、发病机制及病理

### 2.1. 病因

FM病因复杂,主要包括感染(细菌、病毒及原虫等)、自身免疫系统疾病、毒素及药物毒性等。在儿童心肌炎中,病毒感染是最常见的病因,肠道病毒和腺病毒是影响最大的病原体,其次为细小病毒及疱疹病毒[3]。有研究表明,病毒性心肌炎(VMC)病原学也在随时间改变,近年来国内外报道多例COVID-19相关性心肌炎[4],胆碱能抗炎途径(CAP)为其潜在且有效的治疗方法。ICIs是靶向宿主免疫阴性调节受体的单克隆抗体,随着其在肿瘤治疗中的应用范围逐渐扩大,ICIs相关性心肌损害逐渐引起重视,Mahmood等[5]研究表明ICIs相关心肌炎的患病率约为1.14%,平均在使用ICIs后的34d发生。

### 2.2. 发病机制

Pollac [6]提出病毒性心肌炎的三个阶段:病毒入侵期(约感染1周内)、适应性免疫期(感染第7~28天)、转归期(约感染1个月后)。吴蓉洲[7]总结为:①病毒直接损伤心肌细胞。②免疫介导引起心肌损害:a)固有免疫:常驻心脏的免疫细胞及心脏中的心肌细胞等通过模式识别受体(PRRs)检测病原体相关分子模式(PAMPs)或损伤相关分子模式(DAMPs)从而被激活,释放细胞因子、趋化因子、干扰素和警报素,导致肥大细胞、中性粒细胞、树突状细胞、单核细胞和巨噬细胞等固有免疫细胞进一步激活并归巢到心脏。b)获得性免疫:来自固有免疫系统的信号也会导致T细胞和B细胞的激活和增殖,从而识别特定的肽序列。Th17细胞分泌的高水平的IL-17可能促进心脏慢性炎症。c)自身免疫:患者血清中存在的特异性抗心肌抗体,可以通过免疫反应损伤心肌细胞。③其他:如宿主的遗传背景、基因易感性、肠道微生物态及复杂的环境变化对发病的影响都有待进一步深入研究。

### 2.3. 病理改变

FM的病理分类仍在Dallas标准框架下,归类为淋巴细胞心肌炎,嗜酸性粒细胞性心肌炎和巨细胞心肌炎[8],心脏结节病是FM的一种极为罕见特殊病理类型,其发病率与遗传背景密切相关。各种类型的心肌炎心脏结构改变大多无特异性,包括心腔扩大,心肌肥厚及心包表面炎性改变等,心瓣膜及内膜大多无明显病变。

### 3. FM 的临床表

FM 的临床表现复杂、多变, 且多以心外症状为首表现, 患者常以腹痛、呕吐等消化系统表现或者神萎、乏力、晕厥等神经系统表现就诊, 临床上极易漏诊、误诊, 由于其病情发展迅猛, 血流动力学障碍不易纠正, 风险极高。

### 4. FM 的辅助检查

#### 4.1. 血清生化学指标

心肌酶学对诊断心肌炎具有重要意义, 检测值异常升高通常提示存在心肌损伤。张倩等[9]对 298 例心肌炎患者的临床资料进行分析后发现, 心肌肌钙蛋白 T (cTnI)和 B 型钠尿肽(BNP)值升高是重症心肌炎患者预后不良的独立危险因素。赵妍[10]等对 268 例心肌炎患者的临床资料研究后提出女性、白细胞计数增加、C 反应蛋白升高及入院时左心室射血分数(LVEF) < 50%是提示急性心肌炎患者出现暴发性心肌炎的预测因素。Krasic [11]提出乳酸脱氢酶(LDH)可能是小儿心肌炎结局的重要预测因素。美国心脏协会提出动态追踪生物标志物变化趋势较单纯分析某一标志物的随机测定值更有意义[12]。

#### 4.2. 心电图

心电图是基础且重要的检查。FM 可能出现的心电图包括: 非特异性 ST-T 改变、ST 段抬高或 T 波倒置, 窦房、房室传导阻滞, 完全性右或左束支传导阻滞, 窦性停搏, 成联律、成对、多形性或多源性期前收缩, 非房室结及房室折返引起的异位性心动过速, 心房扑动、心房颤动, 心室扑动、心室颤动, QRS 低电压(新生儿除外), 异常 Q 波等。Rasal [13]对 63 名心肌炎患儿心电图进行分析, 约 22.2% 患儿有持续性心律失常。

#### 4.3. 超声心动图

超声心动图因其安全、无创、快捷, 现为 FM 患儿的首选检查, 其主要阳性表现有室壁运动度及射血分数减低、心腔扩大、室壁增厚、瓣膜反流、心包积液、血栓形成等。

#### 4.4. 心内膜心肌活检(Endomembrane Biopsy, EMB)

EMB 是诊断心肌炎的“金标准”(标本通常用于组织学、免疫组化和聚合酶链反应(PCR)以检测潜在的感染因子)。由于其敏感性和特异性有限, 且为有创操作, 受患者病情限制, 目前并非 FM 首选诊断手段。

#### 4.5. 心脏磁共振成像(Cardiac Magnetic Resonance Imaging, CMR)

CMR [14]作为一种新型的、无创的检查手段, 数据不受操作者的主观影响, 能将心室壁与血室清晰区分开, 可提供更好的形态分辨率和心脏功能的精确评估。通过应用具有或不具有造影剂增强的不同扫描序列, CMR 能够显示良好的组织表征并可视化病理组织变化, 包括细胞内和间质性水肿, 充血, 毛细血管渗漏甚至坏死和随后的组织纤维化。最常用的造影剂是钆衍生的。早期钆增强是充血和毛细血管渗漏的体征, 而晚期钆增强(LGE)是坏死和纤维化的体征。其联合应用不仅可早期准确诊断心肌炎, 还有助于心肌炎的分型、分期及缺血性心肌病的鉴别。随着影像技术的提高, CMR 还创新出组织 T1 值(native T1 mapping)、组织 T2 值(native T2 mapping)和计算得出的细胞外容积(extracellular volume, ECV)等新参数, 为心肌炎的诊断和病情评估开拓了新领域。与心肌活检相比, CMR 更加安全且实用, 被公认为诊断儿童 FM 最重要的无创检测手段。

## 5. FM 的治疗

### 5.1. 一般治疗

急性期应予以绝对卧床、镇静、吸氧、营养心肌等治疗。护理上, 应合理安排输液顺序, 根据患儿血流动力学及心功能状况调整输液速度, 加强饮食管理和排便护理, 恢复期实行个性化康复计划[15]。

### 5.2. 药物治疗

#### 5.2.1. 抗感染药物

FM 大多有前驱感染史, 根据病原学检查结果对因治疗。干扰素可以抑制病毒复制, 有防止心肌细胞进一步损伤的功能, 国内外就抗病毒药物仍在积极研发中。

#### 5.2.2. 免疫调节剂

① 糖皮质激素的作用具有双向性, 其快速、强大而非特异性的抗炎作用可以减轻毒素对心肌细胞的影响, 从而减轻心肌水肿, 继而减轻或消除严重心律失常, 改善 FM 患者心功能, 同时也增大了消化道出血及感染加重的风险。陈哲等[16]纳入 7 个 RCT, 包括 749 例患者进行 Meta 分析, 结果显示: 地塞米松治疗组的总有效率高于对照组, 地塞米松治疗病毒性心肌炎可降低 CRP、cTnI、CK-MB 水平, 降低不良反应发生率。Bjelakovic 等通过临床试验后提出: 早期大剂量应用激素治疗可以降低 FM 病死率[17], 但目前糖皮质激素的使用尚无统一标准。

② 静脉注射人丙种球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是由健康人血清中提取出的丙种球蛋白制剂, 有增强体液免疫的作用。黄鑫[18]等人通过搜索 PubMed, Scopus, Embase, Medline, the Cochrane Library, Google Scholar 和 Clinical Trials 等网站, 纳入了接受 IVIG 治疗的急性心肌炎患者的临床试验共计 13 项研究和 1534 例病例。使用汇总比值比(OR)和 95%可信区间(CI)来估计结局, 汇总结果表明, IVIG 治疗显著降低了急性心肌炎患者的院内死亡率, 并改善了左心室射血分数。此外, FM 患者在 IVIG 组中表现出更高的生存率。IVIG 治疗不仅可以降低急性心肌炎患者的住院死亡率和促进左心室功能的恢复, 还可以提高急性心肌炎重症患者的生存率。

#### 5.2.3. 血管活性药物

对于表现为心源性休克 FM 患者, 适当的血管活性药物有助于确保足够的灌注压力和氧合。常用血管活性药物包含: ① 血管收缩剂: 多巴胺、间羟胺、去甲肾上腺素、肾上腺素等; ② 血管扩张剂: 硝酸甘油和硝普钠等; ③ 正性肌力药物: 多巴酚丁胺、洋地黄类、磷酸二酯酶抑制剂如米力农等。在使用过程中应严格监控药物浓度、滴注速度, 监测患者的心脏、脉搏、血压等各项指标。

#### 5.2.4. 中药联合治疗

近年来, 中药联合治疗心肌炎的研究与报道逐渐增多, 李松[19]等人将 120 例 VMC 分为两组, 其中一组常规治疗, 另一组在常规治疗的同时加用心肌康颗粒(主要成分包括黄芪、麦冬、当归、白芍、川芎、丹参等多种中草药)联合治疗, 实验结果表明联合心肌康颗粒治疗组总有效率显著高于对照组, 其中药成分通过改善心肌供血、抗氧化、增强机体免疫力等作用, 促进了心肌功能的恢复, 因此中西药联合可产生较强的协同作用, 提高疗效。目前中药复方的应用尚无统一标准, 如何更好地辨证施治, 个体化治疗 FM 患者仍有很长的路要走。

### 5.3. 机械辅助治疗(Medical Circulatory Support, MCS)

对于表现为心源性休克 FM 患者, 第一步是确保足够的灌注压力和氧合, 因此可能需要正性肌力药

物、血管加压药和机械通气。然而, 在收缩功能较差的患者中, 高剂量的血管活性药物可能会增加心肌的耗氧量, 从而降低心肌恢复的可能性。FM 中临时性 MCS 的主要目标是: ① 减轻心室负荷, ② 改善全身循环和冠状动脉灌注, ③ 减少静脉淤血。这些目标的实现对于预防多器官功能障碍和死亡至关重要[20], 因此越来越多的机械循环辅助装置如体外膜肺氧合(Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO)、主动脉内球囊反搏(IABP)、心室辅助装置(VAD)等被应用于 FM 的救治。国内外多个研究表明, MCS 的使用可有效降低 FM 患儿死亡率并有利于心脏结构及功能的恢复, 改善患儿预后。杨鲲[21]等在一项回顾性分析中指出: IABP 或 ECMO 辅助均能为急性心肌炎合并心源性休克患者提供有效的循环辅助, 尽早主动应用 ECMO 效果好于被迫使用。Tschöpe 等[22]认为 MCS (左心辅助装置 Impella、ECMO、IABP) 的联合使用较单一使用更能改善患儿预后。

## 6. 小结

随着各种新技术在医疗领域中的应用, FM 的诊断及治疗水平明显提高, 除一般治疗外, 更早期、合理地应用免疫调节治疗及机械循环辅助装置, 可提高 FM 患儿的存活率及改善短期和长期预后。但 FM 早期临床表现特异性差, 免疫调节治疗及中西医结合治疗尚无统一的标准, FM 患者如何早期识别, 及时治疗, 降低并发症的发生率, 提高患者的生活质量, 仍需我们进一步研究探讨。

## 参考文献

- [1] Kociol, R.D., Cooper, L.T., Fang, J.C., *et al.* (2020) Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis. *Circulation*, **141**, e1-e24. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000745>
- [2] Saji, T., Matsuura, H., Hasegawa, K., *et al.* (2012) Comparison of the Clinical Presentation, Treatment, and Outcome of Fulminant and Acute Myocarditis in Children. *Circulation Journal*, **76**, 1222-1228. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-11-1032>
- [3] Vetter, V.L., Covington, T.M., Dugan, N.P., *et al.* (2015) Cardiovascular Deaths in Children: General Overview from the National Center for the Review and Prevention of Child Deaths. *American Heart Journal*, **169**, 426-437. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2014.11.014>
- [4] Taher, F., Eysa, A., Fahmy, D., Shalaby, A., Mahmoud, A., El-Melegy, M., Abdel Razek, A.A.K. and El-Baz, A. (2022) COVID-19 and Myocarditis: A Brief Review. *Frontiers in Bioscience (Landmark Ed)*, **27**, 73. <https://doi.org/10.31083/j.fbi2702073>
- [5] Mahmood, S.S., Fradley, M.G., Cohen, J.V., Nohria, A., Reynolds, K.L., Heinzerling, L.M., Sullivan, R.J., Damrongwatanasuk, R., Chen, C.L., Gupta, D., Kirchberger, M.C., Awadalla, M., Hassan, M.Z.O., Moslehi, J.J., Shah, S.P., Ganatra, S., Thavendiranathan, P., Lawrence, D.P., Groarke, J.D. and Neilan, T.G. (2018) Myocarditis in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *Journal of the American College of Cardiology*, **71**, 1755-1764. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.02.037>
- [6] 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>
- [7] 吴蓉洲. 儿童病毒性心肌炎发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志, 2021, 36(5): 355-359.
- [8] Ammirati, E., *et al.* (2018) Acute and Fulminant Myocarditis: A Pragmatic Clinical Approach to Diagnosis and Treatment. *Current Cardiology Reports*, **20**, 114-126. <https://doi.org/10.1007/s11886-018-1054-z>
- [9] Zhang, Q. and Zhao, R. (2020) Risk Factors Analysis of Prognosis of Adult Acute Severe Myocarditis. *The World Journal of Clinical Cases*, **8**, 5547-5554. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v8.i22.5547>
- [10] 赵妍, 党爱民, 吕纳强, 谭慧琼. 暴发性心肌炎的临床特点与预测因素分析[J]. 中国分子心脏病学杂志, 2021, 21(5): 4162-4167.
- [11] Krasic, S., Prijic, S., Ninic, S., Nestic, D., Bjelakovic, B., Petrovic, G., Cerovic, I. and Vukomanovic, V. (2021) Could the Unfortunate Outcome of Pediatric Acute Myocarditis Be Predicted? Factors Contributing to a Poor Outcome in Myocarditis. *Revista Portuguesa de Cardiologia (English Edition)*, **40**, 631-638. <https://doi.org/10.1016/j.repc.2020.10.015>
- [12] Law, Y.M., Lal, A.K., Chen, S., Čiháková, D., Cooper, L.T., Deshpande, S., Godown, J., Grosse-Wortmann, L., Robinson, J.D., Towbin, J.A., American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the

- Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council (2021) Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, **144**, e123-e135. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001001>
- [13] Rasal, G., Deshpande, M., Mumtaz, Z., Phadke, M., Mahajan, A., Nathani, P. and Lokhandwala, Y. (2021) Arrhythmia Spectrum and Outcome in Children with Myocarditis. *Annals of Pediatric Cardiology*, **14**, 366-371. [https://doi.org/10.4103/apc.apc\\_207\\_20](https://doi.org/10.4103/apc.apc_207_20)
- [14] 袁新宇. 磁共振检查在儿童心肌炎诊疗中的应用价值[J]. 中国实用儿科杂志, 2020, 35(5): 343-348.
- [15] 胡大一, 何细飞. 成人暴发性心肌炎护理策略专家共识[J]. 护理学杂志, 2021, 36(1): 1-6.
- [16] 陈哲, 何胜, 苏子文, 孙湛. 地塞米松治疗病毒性心肌炎有效性和安全性的 Meta 分析[J]. 中国循证医学杂志, 2021, 21(9): 1043-1047.
- [17] 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>
- [18] Huang, X., Sun, Y., Su, G., Li, Y. and Shuai, X. (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>
- [19] 王昀. 重组人干扰素  $\alpha 2b$  联合心肌康治疗小儿病毒性心肌炎的疗效[J]. 中西医结合心血管病电子杂志, 2020, 8(34): 71+76.
- [20] Ammirati, E., Veronese, G., Bottiroli, M., Wang, D.W., Cipriani, M., Garascia, A., Pedrotti, P., Adler, E.D. and Frigerio, M. (2021) Update on Acute Myocarditis. *Trends in Cardiovascular Medicine*, **31**, 370-379. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2020.05.008>
- [21] 杨鲲, 刘文娴, 朱佳佳, 曹佳宁. 机械循环支持在成人急性暴发性心肌炎合并心源性休克患者中的应用价值[J]. 中国医药, 2019, 14(2): 170-174.
- [22] Tschöpe, C., Van Linthout, S., Klein, O., Mairinger, T., Krackhardt, F., Potapov, E.V., Schmidt, G., Burkhoff, D., Pieske, B. and Spillmann, F. (2019) Mechanical Unloading by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA Concepts. *Journal of Cardiovascular Translational Research*, **12**, 116-123. <https://doi.org/10.1007/s12265-018-9820-2>