

## • 综述 •

## 暴发性心肌炎临床研究新进展

周超楠<sup>1</sup> 伍伟锋<sup>1</sup>

[摘要] 暴发性心肌炎(FM)是少见的临床综合征,其病因谱广、跨度大,临床表现各异,起病急骤、进展迅速,短时间内出现严重血流动力学障碍、恶性心律失常、心源性休克或多器官功能衰竭,早期病死率高,预后差。本文就 FM 临床研究新进展进行综述。

[关键词] 暴发性心肌炎;血流动力学;诊断;治疗

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.11.002

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

## The progress in clinical research of fulminant myocarditis

ZHOU Chaonan WU Weifeng

(Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Guangxi Cardiovascular Institute, Nanning, 530021, China)

Corresponding author: WU Weifeng, E-mail: wucna65@163.com

**Summary** Fulminant myocarditis(FM) is a rare clinical syndrome. FM has a wide spectrum and span of etiology, different clinical manifestations, rapid onset and progress. Severe hemodynamic disorders, malignant arrhythmias, cardiogenic shock or multiple organ failure occurred in a short period of time. FM has high early mortality and poor prognosis. This article reviews the new clinical research of FM.

**Key words** fulminant myocarditis; hemodynamics; diagnosis; treatment

急性心肌炎分为暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM)和非暴发性心肌炎(nonfulminant myocarditis, NFM)。FM以突发、严重的心肌局限或弥漫性炎症损伤为特征,迅速出现难以纠正的血流动力学障碍,常致心源性休克、恶性心律失常和(或)多器官功能衰竭<sup>[1]</sup>。文献报道住院心肌炎患者中约30%诊断为FM<sup>[2]</sup>。FM好发于中青年,起病急,进展快,早期病死率高达50%<sup>[3]</sup>。本文就FM临床研究新进展进行综述。

### 1 FM的病因及发病机制

FM病因谱广、跨度大,主要包括感染、自身免疫系统疾病、毒素及药物毒性等。病毒感染是最主要的病因,以肠道病毒(包括柯萨奇B组病毒)、腺病毒、人类疱疹病毒、细小病毒B19(parvovirus B19, PVB19)较常见<sup>[4-5]</sup>。病毒通过直接侵袭心肌细胞并在细胞内复制,引起心肌损伤、坏死;同时病毒感染后激活体内免疫系统,炎性细胞浸润,释放出大量细胞因子和炎性递质,引起“细胞因子炎症风暴”,导致心肌炎性水肿、损伤,也可引起全身多器官功能障碍<sup>[6-7]</sup>。

近年来,免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)相关心肌损害逐渐引起人们的重视。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<sup>[8]</sup>。对101例ICIs相关严重心肌炎患者的分析表明,病死率高达46%;单用程序性细胞死亡蛋白-1(programmed cell death 1, PD-1)抑制剂者,病死率为36%<sup>[9]</sup>;接受PD-1抑制剂联合细胞毒性T淋巴细胞抗原-4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4, CTLA-4)抑制剂治疗的患者,心肌炎更重,病死率更高(67%)。目前对于ICIs相关心肌炎的发病机制尚不十分明确。通过动物模型发现,CTLA-4和PD-1可以保护心肌免受应激后免疫介导的损伤,程序性细胞死亡蛋白-1配体(programmed cell death ligand 1, PDL-1)的上调对于限制免疫介导的心肌损伤具有重要意义。因此,ICIs与效应T细胞结合后,在恢复抗肿瘤细胞活性的同时,也抑制了免疫检查点对心肌的保护作用,从而促进效应T细胞驱动的免疫炎症<sup>[10-11]</sup>。

### 2 FM临床特征及早期识别

FM最常见的临床表现为迅速进展的严重心力衰竭、血流动力学不稳定和心源性休克<sup>[12]</sup>。患者常有病毒感染相关前驱症状。

外周血心肌损伤标记物(血清肌钙蛋白I/T)、心力衰竭标记物[B型利钠肽(BNP)或N末端B型利钠肽前体(NT-proBNP)]常升高。炎性指标如白细胞计数、C反应蛋白可能升高,但缺乏敏感性和特异性。因心输出量下降致多器官功能衰竭的指标(如肌酐和转氨酶)随病情演变而变化<sup>[12]</sup>。

<sup>1</sup>广西医科大学第一附属医院心内科 广西心血管病研究所(南宁,530021)

通信作者:伍伟锋, E-mail: wucna65@163.com

超声心动图(transthoracic echocardiography, TTE)对于FM的诊断和评估具有重要意义。FM患者TTE常表现为双心室功能障碍、左室舒张末期内径正常或轻度增大、室间隔因心肌炎性水肿增厚、心包积液,最初局灶性的炎症反应导致节段性室壁运动异常<sup>[13]</sup>。对于FM患者,必要时可反复多次行TTE动态观察。

心电图异常多表现为窦性心动过速、非特异性的ST段改变、ST-T改变或传导异常。心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)作为一种非侵入性影像技术,可以发现心肌炎症、水肿、坏死及纤维化<sup>[14-15]</sup>,对于FM急性期,CMR是鉴别心肌缺血和心肌炎的重要无创手段。

心肌炎的临床表现各异,易漏诊、误诊。根据欧洲心脏病学会心肌病和心包疾病工作组的研究,当患者出现急性起病的胸痛、心律失常和心力衰竭,且不能用非炎症性心肌病或冠心病等其他疾病解释时,应考虑心肌炎<sup>[7]</sup>。

心内膜心肌活检(endomyocardial biopsy, EMB)目前仍是诊断FM的客观证据,EMB应在发病的早期进行,并应检查多个部位标本以提高诊断的准确性<sup>[12]</sup>。除了在确诊中起关键作用外,EMB可以明确具体的组织学类型,对于FM的诊断、治疗及预后具有重要意义<sup>[16]</sup>。常见的病理类型有淋巴细胞性心肌炎(lymphocytic myocarditis, LM)、巨细胞性心肌炎(giant cell myocarditis, GCM)、坏死性嗜酸细胞性心肌炎(necrotizing eosinophilic myocarditis, NEM)<sup>[17]</sup>。Ammirati等<sup>[18]</sup>对163例FM患者EMB结果研究发现,LM是FM中最常见的经EMB证实的心肌炎(占73.6%),GCM占14.7%,NEM占11.7%。

### 3 FM诊断标准的更新

FM不是一种病因性疾病,而是急性心肌炎的一种特殊临床状态。随着临床研究的开展,FM的临床诊断标准不断更新。1991年Lieberman等<sup>[19]</sup>首先描述了FM诊断标准:有明确首发心脏症状;首次EMB发现多病灶活动性心肌炎;完全康复或死亡;组织学心肌炎完全消除;免疫抑制治疗不获益。2013年Ginsberg等<sup>[20]</sup>提出FM诊断标准:发病前1~2周有明显前驱症状;心功能IV级的心力衰竭症状;低血压需强心剂和升压药维持;需要MCS血流动力学支持。2017年Ammirati等<sup>[2]</sup>进一步更新FM诊断标准:急性起病(自首发症状起病史少于2~4周);由于心源性休克或心律失常,导致血流动力学不稳,甚至猝死;需要血流动力学支持,强心剂和(或)MCS;组织学检查无论炎症浸润的类型如何,均为多病灶活动性心肌炎。

2017年提出的FM临床诊断标准更符合临床实际,有如下解读:①明确病史1个月内,因为除了

部分患者急性起病即是FM,还有部分患者起病是NFM,但由于一些因素影响,快速进展为FM,这部分患者有可能病史超过2周,这样避免漏诊。既体现FM的急性起病,也体现快速进展的临床过程特点。②强调血流动力学不稳定的原因,既可能是严重炎症损伤心肌结构致心脏泵功能衰竭,也可能是严重炎症损伤传导系统或心肌电活动导致心电不稳引起。这样避免以心电不稳表现为主的FM患者漏诊。③强调MCS对于维持血流动力学稳定性的重要性。

### 4 FM主要治疗措施

2019年汪道文教授团队报道的一项多中心研究表明<sup>[21]</sup>,尽早采取包括机械生命支持、免疫调节治疗、抗病毒治疗(尤其是神经氨酸酶抑制剂)为主的“以生命支持为依托的综合救治方案”(life support-based comprehensive treatment regimen, LSBCTR)可将FM患者住院病死率降至5%以下。

#### 4.1 机械循环支持治疗

循环支持对FM难治性低心排量患者最为重要。主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)是使用最广泛的机械循环辅助治疗,其通过减少心脏后负荷、降低心肌耗氧量来改善血流动力学不稳定。Maejima等<sup>[22]</sup>报道8例单独使用IABP的FM患者,6例(75%)患者存活,且随访1.4~5.9年,患者预后良好,心功能均为I级。Ammirati等<sup>[18]</sup>报道的165例存活FM患者中,91例(55%)患者使用IABP治疗3~11d,平均6d,其中单独使用IABP者30例(18.1%)。汪道文教授团队的研究显示<sup>[21]</sup>,与传统治疗相比,包括IABP在内的LSBCTR组患者病死率明显下降(3.7%:46.6%;OR 0.01;95%CI 0.00~0.05;P<0.001)。且在使用IABP后血管活性药的使用剂量和时间大大减少,避免长期使用加重组织缺氧、增加心脏负担<sup>[23]</sup>。

当使用IABP仍不能维持足够心输出量时,可考虑使用或连用体外膜氧合器(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)。2005年Asami等<sup>[24]</sup>报道日本1996~2001年使用va-ECMO的14例FM患者,发现va-ECMO可以显著提高FM患者的存活率,71%的住院患者存活。Nakamura等<sup>[25]</sup>报道22例使用ECMO治疗的FM患者,存活率为59%(13/22),病死率为41%(9/22),且存活组患者ECMO相关并发症的发生率也更低。来自体外生命支持组织(extracorporeal life support organization, ELSO)发表的数据显示,FM患者va-ECMO的脱机率根据心功能恢复程度从66%到100%不等,存活出院率从56%到87.5%不等<sup>[26-27]</sup>。汪道文教授团队<sup>[21]</sup>的报道显示,20例联合应用IABP和ECMO的FM患者血压可恢复到

95~100/70 mmHg,可以提供足够的循环支持,所有患者在3~5 d后恢复血流动力学稳定。

#### 4.2 免疫调节治疗

免疫抑制剂是 NEM、GCM 以及自身免疫系统相关的 FM 治疗的基石<sup>[28-29]</sup>。目前,对于 LM 使用免疫抑制剂治疗尚无统一的标准,且其疗效仍有争议<sup>[30]</sup>。汪道文教授团队<sup>[21]</sup>的前期研究表明,适当剂量的糖皮质激素对柯萨奇 B3 病毒感染诱导的小鼠并不增加病毒复制,同时降低了小鼠体内的病毒滴度和病死率。对于 ICIs 相关心肌炎,应停止 ICIs 治疗,改大剂量糖皮质激素(静脉注射甲泼尼龙 1 g/d,持续 3 d,随后口服泼尼松 2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>,再缓慢减量)治疗,对于对糖皮质激素无应答的患者,可考虑静脉使用丙种球蛋白联合他克莫司、吗替麦考酚酯等免疫抑制剂<sup>[1,10]</sup>。Zhang 等<sup>[31]</sup>研究也发现,对于 ICIs 相关心肌炎,早期、大剂量(静脉注射甲泼尼龙 1 g/d)使用糖皮质激素有利于改善患者预后。

对于 FM 患者,免疫球蛋白通过被动免疫为机体提供抗体清除病毒,同时通过调节抗原提呈细胞及 T 辅助细胞功能,抑制机体异常细胞免疫激活,抑制细胞因子的产生,减轻心肌细胞的损伤。Goland 等<sup>[32]</sup>对 6 例左室射血分数<30%的 FM 患者静脉使用大剂量丙种球蛋白(2 g/kg)的研究发现,LVEF 平均值从治疗前的(21.7±7.5)%提高到治疗后的(50.3±8.6)%,平均随访 13.2 个月后,患者平均 LVEF 仍有(53.0±6.0)%。

#### 4.3 神经氨酸酶抑制剂

Zhang 等<sup>[33]</sup>研究表明,从损伤心肌中释放的神经氨酸酶-1 增加血浆中乙酰神经氨酸水平,加重心肌损伤,因此神经氨酸酶抑制剂(如奥司他韦)可减轻心肌受损。汪道文教授团队的研究中,同样发现奥司他韦显著促进了 LSBCTR 的疗效<sup>[21]</sup>。

### 5 FM 预后评价

2017 年 Ammirati 等<sup>[2]</sup>对 55 例 FM 和 132 例 NFM 的研究表明,FM 住院病死率较 NFM 明显升高(25.5%:0.0%, $P<0.0001$ )。2019 年 Ammirati 等<sup>[18]</sup>再次发表的一项国际多中心注册研究,共纳入 220 例经组织学证明的 FM(165 例)和急性 NFM(55 例)患者,研究以入院 60 d 内出现心源性猝死或需要心脏移植为主要终点,并进行长期随访,结果显示:① FM 组在入院 60 d(28.0%:1.8%, $P=0.0001$ )、7 年随访(47.7%:10.4%, $P<0.0001$ )内发生主要终点事件的比例均明显高于 NFM 组;②针对病理亚型分析发现,LM 型患者的年龄明显低于 GCM 和 NEM 型患者,GCM 型患者发生心脏骤停、持续性室性心动过速、心房颤动以及肌酐升高的比例明显高于其他亚型,预后更差。

### 参考文献

- [1] Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis[J]. *Circulation*, 2020, 141(6): e1-e24.
- [2] Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, et al. Survival and left ventricular function changes in fulminant versus nonfulminant acute myocarditis[J]. *Circulation*, 2017, 136(6): 529-545.
- [3] Edin ML, Zeldin DC. An improved protocol for the treatment of fulminant myocarditis[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3): 433-434.
- [4] Caforio A, Malipiero G, Marcolongo R, et al. Myocarditis: a clinical overview[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2017, 19(7): 63-63.
- [5] Veronese G, Ammirati E, Brambatti M, et al. Viral genome search in myocardium of patients with fulminant myocarditis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2020, 22(7): 1277-1280.
- [6] 中华医学会心血管病学分会精准医学学组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 成人暴发性心肌炎工作组. 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.
- [7] Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34(33): 2636-2648.
- [8] Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, et al. Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 71(16): 1755-1764.
- [9] Moslehi JJ, Salem JE, Sosman JA, et al. Increased reporting of fatal immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Lancet*, 2018, 391(10124): 933.
- [10] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18): 1749-1755.
- [11] 黄磊, 解玉泉. 免疫检查点抑制剂相关性心肌炎的研究进展[J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(5): 410-414.
- [12] Veronese G, Ammirati E, Cipriani M, et al. Fulminant myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes[J]. *Anatol J Cardiol*, 2018, 19(4): 279-286.
- [13] Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(1): 227-232.
- [14] 刘晓庆, 肖秋月, 邵国柱, 等. 磁共振定量技术评价心肌炎患者双室心肌应变功能的初步临床研究[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(6): 534-539.
- [15] 秦瑾, 钱明明, 邹远林, 等. 暴发性 1 型糖尿病合并急性心肌炎 1 例[J]. *临床心血管病杂志*, 2019, 35(5): 479-482.

- [16] Carter BA. 2011 Consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology[J]. *Yearbook of Pathology & Laboratory Medicine*, 2013, 21: 129–134.
- [17] Moslehi JJ, Brinkley DM, Meijers WC. Fulminant myocarditis: evolving diagnosis, evolving biology, evolving prognosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(3): 312–314.
- [18] Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, et al. Fulminant versus acute nonfulminant myocarditis in patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(3): 299–311.
- [19] Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, et al. Clinicopathologic description of myocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1991, 18(7): 1617–1626.
- [20] Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant myocarditis[J]. *Crit Care Clin*, 2013, 29(3): 465–483.
- [21] Li S, Xu S, Li C, et al. A life support-based comprehensive treatment regimen dramatically lowers the in-hospital mortality of patients with fulminant myocarditis: a multiple center study[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3): 369–380.
- [22] Maejima Y, Yasu T, Kubo N, et al. Long-term prognosis of fulminant myocarditis rescued by percutaneous cardiopulmonary support device[J]. *Circ J*, 2004, 68(9): 829–833.
- [23] 胡大一. 提高认识, 增强信心, 切实降低暴发性心肌炎病死率[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(8): 545–548.
- [24] Asaumi Y, Yasuda S, Morii I, et al. Favourable clinical outcome in patients with cardiogenic shock due to fulminant myocarditis supported by percutaneous extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26(20): 2185–2192.
- [25] Nakamura T, Ishida K, Taniguchi Y, et al. Prognosis of patients with fulminant myocarditis managed by peripheral venoarterial extracorporeal membranous oxygenation support: a retrospective single-center study[J]. *J Intensive Care*, 2015, 3(1): 5–5.
- [26] Inaba O, Satoh Y, Isobe M, et al. Factors and values at admission that predict a fulminant course of acute myocarditis: data from Tokyo CCU network database[J]. *Heart Vessels*, 2017, 32(8): 952–959.
- [27] Lorusso R, Centofanti P, Gelsomino S, et al. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for acute fulminant myocarditis in adult patients: a 5-year multi-institutional experience[J]. *Ann Thorac Surg*, 2016, 101(3): 919–926.
- [28] Frustaci A, Chimenti C. Immunosuppressive Therapy in Myocarditis[J]. *Circulation*, 2014, 79(1): 4–7.
- [29] Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al. Eosinophilic myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(19): 2363–2375.
- [30] Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, et al. The Quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(21): 2348–2364.
- [31] Zhang L, Zlotoff DA, Awadalla M, et al. Major adverse cardiovascular events and the timing and dose of corticosteroids in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Circulation*, 2020, 141(24): 2031–2034.
- [32] Goland S, Czer LS, Siegel RJ, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: series of six patients and review of literature[J]. *Can J Cardiol*, 2008, 24(7): 571–574.
- [33] Zhang L, Wei TT, Li Y, et al. Functional metabolomics characterizes a key role for n-acetylneuraminic acid in coronary artery diseases[J]. *Circulation*, 2018, 137(13): 1374–1390.

(收稿日期: 2020-05-25)