

## 病毒性心肌炎后扩张型心肌病的临床认知\*

陈瑞珍<sup>1</sup>

**[提要]** 心肌炎后心肌病属于获得性扩张型心肌病,主要是由于机体免疫炎症反应网络以及该网络决定的由多种细胞因子组成的心脏局部微环境的异常,影响着后续的组织修复过程,最终导致心肌组织的纤维化。临床诊断需要有心肌炎自然演变为心肌病的病史或者肠道病毒 RNA 的持续表达或血清免疫学标志物抗心肌自身抗体阳性的证据。除了常规心力衰竭治疗方法外,针对其病因和发病机制的特异性治疗也需考虑。

**[关键词]** 病毒性心肌炎;扩张型心肌病;治疗;发病机制

**DOI:**10.13201/j.issn.1001-1439.2022.02.001

**[中图分类号]** R542.2 **[文献标志码]** C

### Clinical cognition of dilated cardiomyopathy after viral myocarditis

CHEN Rui zhen

(Department of Cardiology, Shanghai Institute of Cardiovascular Diseases, Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai, 200032, China)

Corresponding author: CHEN Rui zhen, E-mail: chen.ruizhen@zs-hospital.sh.cn

**Summary** Post-myocarditis cardiomyopathy belongs to acquired dilated cardiomyopathy. The main cause is the immune inflammatory response and a variety of cytokines affecting tissue repair, which eventually leads to myocardial fibrosis. Clinical diagnosis requires a history of myocarditis spontaneously evolving to cardiomyopathy, persistent expression of enterovirus RNA, or positive anti-myocardial autoantibodies. In addition to conventional heart failure treatment, specific treatments for etiology and pathogenesis need to be considered.

**Key words** viral myocarditis; dilated cardiomyopathy; treatments; pathogenesis

临床心肌炎最常见且研究较多的是病毒性心肌炎,其主要系由病毒感染所致的心肌细胞、心内膜、心外膜局限性或弥散性心肌炎性病变。据2015年统计研究报道,心肌炎的总发病率是3%,全球约有354 000人死于心肌炎和心肌病,病死率为4.8/10万。心肌炎是导致2%的婴儿、5%的儿童和5%~12%的年轻运动员心血管死亡的重要原因<sup>[1]</sup>。柯萨奇B组病毒(CVB3)感染是病毒性心肌炎最常见的病因,而其他嗜心肌病毒包括H1N1流感病毒、腺病毒、丙型肝炎病毒、巨细胞病毒、埃可病毒、细小病毒B-19也均可引发心肌炎<sup>[2]</sup>。既往研究报道,成人不明原因非缺血性扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM)患者中9%~16%活检证实曾患心肌炎;活检证实的心肌炎中有约30%可进展为慢性心肌炎或DCM,后者国外曾报道5年病死率约为50.0%<sup>[3]</sup>,国内报道2年病死率为41.2%,5年病死率为80.0%,是导致青壮年心力衰竭(心衰)或心源性猝死的主要原因之一,也是心脏移植的主要病因。

DCM病因诸多,心肌炎后心肌病属于获得性DCM。据临床粗略统计,15%~20%的心肌炎患者最终转化为DCM。面对心脏扩大、左室射血分数(LVEF)值下降、B型利钠肽/N端B型利钠肽原(BNP/NT-proBNP)升高的患者如何能诊断心肌炎后心肌病?其发生机制有何进展?治疗有无特殊性?本文主要就此话题进行分析探讨。

#### 1 心肌炎后心肌病的诊断

有临床心衰症状和体征表现外,首先需要满足2018年中国扩张型心肌病诊断和治疗指南标准,具有心室扩大和心肌收缩功能降低的客观证据:①左室舒张末期内径(LVEDd)>5.0 cm(女性)和LVEDd>5.5 cm(男性)(或大于年龄和体表面积预测值的117%,即预测值的2倍SD+5%);②LVEF<45%(Simpsons法),左室短轴缩短率(LVFS)<25%;③发病时除外高血压、心脏瓣膜病、先天性心脏病或缺血性心脏病<sup>[4]</sup>。

在符合DCM临床诊断标准的基础上,具有以下4项中的1项证据:①存在经心肌活检证实有炎症浸润的病毒性心肌炎病史;②存在心肌炎自然演变为心肌病的病史;③肠道病毒RNA的持续表达或血清免疫学标志物抗心肌自身抗体阳性者;④排除其他因素导致的反复间断性肌钙蛋白轻度升高者。

\*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82070390);复旦大学附属中山医院临床研究专项基金(No:2020ZSLC10)

<sup>1</sup>复旦大学附属中山医院心内科 上海市心血管病研究所(上海,200032)

通信作者:陈瑞珍, E-mail: chen.ruizhen@zs-hospital.sh.cn

## 2 心肌炎后心肌病的机制

临床病毒性心肌炎向 DCM 的演变具有个体差异,且与个体间免疫系统反应的独特性相关联,表现为患者机体免疫炎症反应网络以及该网络决定的由多种细胞因子组成的心脏局部微环境的异常,这也不断影响着后续的组织修复过程,推动着整个病程的发展。同时这 2 个环节也是相互联系在一起的:病毒的入侵激活了机体的免疫反应,触发了免疫炎症网络;而机体免疫系统的激活也影响着病毒的复制传代,这种交叉对话促使心肌的正常组织结构中胶原纤维过量积聚或胶原成分发生改变,已有研究报道,IL-17 主要通过基质金属蛋白酶 2(MMP-2)、基质金属蛋白酶 9(MMP-9)及基质金属蛋白酶组织抑制物-1(TIMP-1)、金属肽酶含血小板反应蛋白基元(ADAMTS)等表达上调,促进 I 型胶原和 III 型胶原分解代谢,参与心肌细胞外基质降解与心室重构的过程,进而导致心脏的炎症损伤和心脏的扩大等病理改变<sup>[5]</sup>。

近年来,心肌能量代谢异常促进心肌重构越来越受到关注。透射电子显微镜发现 DCM 患者心脏中的线粒体排列杂乱无章且体积也较小,说明心肌线粒体代谢异常也是影响功能障碍重要的机制之一。已有研究显示,病毒感染后 Toll 样受体 4 的激活可以使 Opa-1 表达下调,继而引起线粒体动力学失衡和线粒体功能受损,最终促进心肌炎发展为 DCM<sup>[6]</sup>;抑制 Drp-1 的水平可增加线粒体平均长度,减少细胞凋亡,并减轻心肌细胞收缩功能障碍<sup>[7]</sup>。

## 3 心肌炎后心肌病的特殊检查

### 3.1 心脏磁共振

心肌炎心脏磁共振(cardiac magnetic resonance, CMR)可表现为 T<sub>2</sub> 加权像中局部或整体心肌信号强度增加、T<sub>1</sub> 加权像中局部心肌组织早期强化、非缺血区域心肌组织 T<sub>1</sub> 加权像延迟强化。近年的研究显示 LGE+T<sub>1</sub> mapping 技术在识别心肌间质散在纤维化和心肌纤维化定量方面更有优势。

CMR 对于心肌炎预后的评估有重要的参考价值。心肌炎 24 个月后如 LVEF>55% 且无延迟强化,提示完全恢复;若钆延迟增强且 LVEF 低于正常范围心肌炎后心肌病的可能性极高<sup>[8]</sup>,同时,钆延迟增强的程度也可预测心血管死亡、心衰再入院、心律失常及猝死风险。

### 3.2 心内膜心肌活检

心内膜心肌活检是心肌炎诊断金标准,也可以明确疾病的病理发展阶段。如果在活检组织标本中检测到病毒核酸或者免疫组化显示有心肌内淋巴细胞浸润,肌球蛋白重链(MHC)-1 和 MHC-2 抗原表达增加,心肌肌膜上不同程度 IgG 与 IgM

沉积且与心肌变性坏死灶毗邻<sup>[9]</sup>,临床有心脏扩大、心功能减退表现者,要考虑心肌炎后心肌病的诊断。

### 3.3 血清抗体检测

病毒持续感染诱发免疫反应是心肌炎发展成心肌病的重要机制。患者血清中抗心肌肽类抗体如抗心肌线粒体 ADP/ATP 载体抗体、抗肌球蛋白抗体等表达的异常升高是心肌炎后心肌病的重要提示。

## 4 心肌炎后心肌病的临床预警

急性心肌炎经规范化治疗后临床症状消失,客观检查指标恢复正常者仍需要追踪随访,如出现不明原因的心脏结构/功能变化,病程超过 3 个月,且符合以下特征:(1)临床表现具有以下之一者:①左心扩大但是 LVEF 正常;②45%<LVEF≤50%;③心电传导异常。(2)检测出与心肌病变有关的基因变异。(3)病毒 RNA 的持续表达、血清免疫标志物抗心肌抗体阳性。(4)CMR 对比及延迟强化检查显示心肌纤维化,应警惕心肌炎后心肌病。

## 5 心肌炎后心肌病的治疗

因心衰和心室扩大初诊患者,病程 3 个月以上,追踪询问病毒感染病史,如检测出病毒或抗心肌抗体阳性,冠状动脉造影检查排除缺血性心脏病,可以明确诊断为病毒免疫性心肌病(即心肌炎后心肌病)。这部分患者的临床治疗有何特殊性?

出现心衰症状的心肌炎后心肌病,基本治疗仍依据心衰指南,改善症状是基本措施,包括利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂/血管紧张素受体阻滞剂/沙库巴曲缬沙坦(ACEI/ARB/ARNI)、β 受体阻滞剂、钠-葡萄糖协同转运蛋白 2(SGLT2 抑制剂)、螺内酯等。然而,心肌炎后心肌病有其特殊病因及发病机制,那么针对病因及发病机制治疗也很重要。

### 5.1 干扰素

对于心肌炎后心脏有增大趋势的临床患者,加之反复肌钙蛋白升高、病毒核酸或抗体检测阳性者,可考虑干扰素(IFN)治疗。有报道将 IFN-α 用于经活检证实为慢性心肌炎的患者,结果与常规治疗组比较,患者 LVEF 及活动耐受力明显改善<sup>[10]</sup>。

### 5.2 免疫治疗

抗心肌抗体介导心肌细胞损害是心肌炎后心肌病的重要机制之一,有心肌炎病史的患者,怀疑早期心肌病时应尽早检测抗心肌抗体。抗 ANT 抗体阳性者可选用地尔硫革、抗 β<sub>1</sub> 受体抗体阳性者可选用 β 受体阻滞剂,以阻止抗体介导的心肌损害,防止或逆转心肌病的进程;如果抗体滴度居高不下者可考虑免疫吸附治疗,有利于改善心肌病患者心功能和生存率。

### 5.3 心肌细胞保护

氧自由基升高与心肌炎的发病密切相关,辅酶Q10参与氧化磷酸化及能量的生成过程,并有抗氧化自由基及膜稳定作用,已得到临床治疗的认可。除此之外,1,6二磷酸果糖(FDP)是一种有效的心肌代谢活性剂,又具有明显保护心肌细胞的作用,尽管其本身不能进入细胞内,但能启动心肌细胞膜的 $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATP}$ 泵,增加心肌细胞内磷酸肌酸及ATP含量,减轻心肌损伤。诸多研究证实,FDP能供给心肌能量,对于心肌炎导致的心功能不全者有确切的疗效。

### 5.4 中药黄芪

中药黄芪具有抗病毒、调节免疫的作用,可以通过控制细胞因子释放、调节T细胞活性、调控巨噬细胞极化等多个方面发挥作用。我们多年的临床观察发现,无论是心肌炎还是心肌病,黄芪治疗均可改善症状、提高运动耐力,改善心肌功能,对于明确心肌炎后心肌病的患者建议可以长期服用黄芪制剂<sup>[9]</sup>。

## 6 展望

心肌炎后心肌病有其特殊的病因和致病机制,基于个性化抗病毒治疗、miRNA基因沉默策略、细胞因子靶向治疗以及通过改变组织单核细胞的药理调节功能逆转心脏纤维化发生等都是未来治疗该类疾病的新希望<sup>[2,11]</sup>。

**利益冲突** 作者声明不存在利益冲突

### 参考文献

[1] Maron BJ, Udelson JE, Bonow RO, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: Task Force 3: hypertrophic cardiomyopathy, arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy and other cardiomyopathies, and myocarditis; a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology[J]. *Circulation*, 2015,

132(22):E273-E280.

- [2] Heymans S, Eriksson U, Lehtonen J, et al. The quest for new approaches in myocarditis and inflammatory cardiomyopathy[J]. *JACC*, 2016, 68(21):2348-2364.
- [3] Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9817):738-747.
- [4] 中华医学会心血管病学分会, 中国心肌炎心肌病协作组. 中国扩张型心肌病诊断和治疗指南[J]. *临床心血管病杂志*, 2018, 34(5):421-434.
- [5] Sorokin L. The impact of the extracellular matrix on inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2010, 10(10):712-723.
- [6] Wu B, Li J, Ni H, et al. TLR4 Activation Promotes the Progression of Experimental Autoimmune Myocarditis to Dilated Cardiomyopathy by Inducing Mitochondrial Dynamic Imbalance[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, 2018:3181278.
- [7] Lin L, Zhang M, Yan R, et al. Inhibition of Drp1 attenuates mitochondrial damage and myocardial injury in Coxsackievirus B3 induced myocarditis[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 484(3):550-556.
- [8] Raimondi F, Iserin F, Raisky O, et al. Myocardial inflammation on cardiovascular magnetic resonance predicts left ventricular function recovery in children with recent dilated cardiomyopathy[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2015, 16(7):756-762.
- [9] 杨英珍. 病毒性心脏病[M]. 上海:上海科技出版社, 2001.
- [10] Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: Effects of interferon- $\alpha$  treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy[J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(9):763-773.
- [11] Tschöpe C, Cooper LT, TORRE-AMIONE G, et al. Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults[J]. *Circ Res*, 2019, 124(11):1568-1583.

(收稿日期:2021-12-28;修回日期:2022-01-11)