专家论坛

暴发性心肌炎处理:中国方案简便易行,疗效卓著,亟需推广

惠汝太*
中国医学科学院阜外医院内科 国家心血管病中心,北京 100037

摘要 暴发性心肌炎仍然是医学界面临的一个严峻挑战,因为发病急骤,如不及时抢救,病死率非常高。经过多年的研究与实践,暴发性心肌炎的抢救成功率逐步提高(巨细胞心肌炎除外);但是,大多数患者仅仅能够及时到达县级医院,需要有一个我国县级医院能够实施的救治方案。华中科技大学同济医学院附属同济医院汪道文教授为首的团队,通过多年实践,组织全国专家撰写了暴发性心肌炎救治的中国方案。实践证明,符合中国的实际,抢救成功率达到95%以上。中国方案强调医生与患者保持暴发性心肌炎的警觉,及早发现,及时采取循环支持,激素与免疫调节剂为主的干预措施,稳定免疫紊乱导致的心脏与循环损害。近年来,国际上暴发性心肌炎在诊断与治疗方面均有较大进展,本文比较中国方案与国际方案的差异,就国际上有希望的研究、诊断与治疗进展作了简要介绍,抛砖引玉。

关键词 暴发性心肌炎; 诊断; 循环辅助; 激素; 免疫调节
中图分类号 R542.2+1 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220101

The consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of fulminant myocarditis and international advancement

*HUI Ru-tai**. *Department of Cardiology, Department of Internal Medicine, Chinese Academy of Medical Sciences Fu-Wai Hospital National Center for Cardiovascular Diseases, Beijing* 100037, *China*
Corresponding author: HUI Ru-tai, E-mail: fuwaihui@163.com

Abstract Fulminant myocarditis (FM) is a sudden and severe diffuse cardiac inflammation, if left untreated, often leading to death resulting from cardiogenic shock, ventricular arrhythmias, or multiorgan failure. In recent years, the increasing availability of circulatory support such as IABP (intra-aortic balloon pump), ECMO (extracorporeal membrane oxygenation), orthotopic heart transplantation, and disease-specific treatments to maintain end-organ perfusion until transplantation or recovery, the clinic outcomes have been improved significantly. Unfortunately a lot of patients living in countryside as a result of a delay in diagnosis and initiation of circulatory support and lack of appropriately trained specialists to manage the condition. The consensus of Chinese experts on diagnosis and treatment of FM was outlined the resources necessary to manage FM, focus principally on an IABP, ECMO and early immunomodulatory therapies (such as corticosteroids). Corticosteroid therapy is not only for acute myocarditis (i.e., giant cell, eosinophilic and lymphocytic myocarditis) but also for those affected by sarcoidosis or systemic autoimmune disorders. Education of frontline providers who are most likely to encounter FM first is essential to increase timely access to appropriately resourced facilities, to prevent multiorgan failure, and to tailor disease-specific therapy as early as possible in the disease process. It does not have to wait endomyocardial biopsy. In order to provide a rational for future individual-based treatment of patients affected by FM with distinct etiologies and pathophysiological pathways, further research is mandatory to identify factors and mechanisms that may trigger/maintain or counteract/repair the myocardial damage, to test their effectiveness.

Key Words Fulminant myocarditis; Diagnosis; Circulatory support; Hormone; Immunomodulatory therapies

暴发性心肌炎的定义:突发并且严重播散性心脏炎症,常导致心源性休克、室性心律不齐或多器官/多系统衰竭、心脏性猝死[1]。暴发性心肌炎虽然比较罕见,但是来势凶猛,如不及时诊断、正确施救,死亡率非常高。如淋巴细胞性暴发性心肌炎30 d病死率 >40%[2]。历史上,暴发性心肌炎只能通过尸体解剖才能确诊。暴发性心肌炎患者心源性死亡与心脏移植风险均显著高于非暴发性心肌炎患者,暴发性心肌炎患者心脏死亡与心脏移植的发生率:60 d 短期随访为 28%;而非暴发性心肌炎组为

* 通信作者:惠汝太,E-mail:fuwaihui@163.com,北京市西城区北礼士路 167 号

1.8%（$P=0.0001$）；7 年长期随访，暴发性心肌炎患者为 47.7%，非暴发性心肌炎组为 10.4%（$P<0.0001$）[3]。所有暴发性心肌炎患者均需要某种类型的循环支持（药物或机械循环支持治疗）才能维持终末器官灌注，直到康复或心脏移植。

第一部分：中国暴发性心肌炎的处理需要中国方案

国际上暴发性心肌炎的主要治疗措施 虽然心内膜活检病理学与病因学调查是诊断的金标准，但是，暴发性心肌炎治疗要求争分夺秒，不能等待心内膜活检结果，分秒必争地实施救命措施：①维持血液循环稳定：缩血管药物与正性变力药物往往效果差，主要是借助机械循环辅助装置-呼吸辅助-主动脉内球囊反搏，体外膜氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）等措施，才能使患者平稳过渡到康复或心脏移植阶段。②糖皮质激素递减疗法。③免疫调节剂，如静脉注射免疫球蛋白。④血浆置换。⑤永久循环支持治疗：安装左心辅助装置。⑥心脏移植[3~7]。

“中华医学会心血管病分会精准医学学组等组织国内相关专家制定和发布了《中国成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识》（以下简称中国方案）”[8]。武汉同济医院汪道文研究小组，根据他们的临床实践，动物实验取得的结果，结合国人的情况与国家医疗体系的实际，认真听取国内同行的意见，主导了中国成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国方案的制定。此方案密切结合中国医疗环境的实际，简便、具有在县级以上医院的可操作性，数家医院推行中国方案的实践证明，明显改善临床效果，且效价比高[8~11]。

中国救治方案坚持与强化 2 个核心：①及早启动机械循环支持治疗。特别强调先用主动脉内球囊反搏（提高心脏搏出量 15% ~25%），可以满足中国绝大多数暴发性心肌炎患者终末器官的灌注需求。如果主动脉内球囊反搏不足以纠正休克，则加用 ECMO；此乃治标之策。②免疫调节治疗，包括足量糖皮质激素和足量的免疫球蛋白，此乃治本之策。

华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的 100 多例暴发性心肌炎患者，采用中国方案，随访 1 年，虽然有复发，有新发心律失常或扩张型心肌病病例，但是无死亡病例。初步结果显示，能够挽救 95% 以上的暴发性心肌炎患者的生命[9,10]。在多家中国医院推广中国方案，获得相似效果，暴发性心肌炎患者近期死亡率降低到 <5%。

中国方案的侧重点

1. 把临床表现与常规心血管病检查作为诊断手段发挥到极致。首先，中国方案强调医生与公众都要保持对暴发性心肌炎的警觉，充分利用目前中国县级以上医院心血管病的诊断检查手段，尽早作出判断，及早给予循环支持与免疫调节剂治疗，不过分依赖复杂的实验室检查结果。

很多暴发性心肌炎患者发病之初，临床症状类似感冒。但是只要不忽视暴发性心肌炎的重要特征，病情进展急骤，就不会漏诊。患者迅速出现血流动力学不稳定，如血压骤降，血管加压物质难以维持，需要机械循环辅助装置。早期识别，不能忽视循环衰竭的早期征象：动脉脉压差小，窦性心动过速，肢体湿冷，乳酸升高。患者心脏收缩功能异常，急性受累的心脏提高每搏量的能力受限，心输出量显著依赖于心率代偿加快，如窦性心动过速。此时，避免使用降低心率的药，特别是具有负性肌力的药，如 β-阻滞剂、地尔硫卓、维拉帕米；以免破坏机体的代偿机制，把循环紊乱推向循环衰竭。

华中科技大学同济医学院附属同济医院统计发现，约 90% 的暴发性心肌炎患者因呼吸困难就诊或转诊，10% 的患者因晕厥或心肺复苏后纠正或转诊[9,10]。接诊医生对此要高度敏感与警惕；对可疑患者进行全面急症检查，包括临床表现，常规查体，找出提示暴发性心肌炎的蛛丝马迹，特别重视监测血流动力学的快速变化、心电图变化、血常规与全面血液生物化学检测结果、超声心动图（反复进行）、急症右心导管、急症冠状动脉造影（没有明显的冠脉病变）。依靠这些检查，基本可以作出初步诊断，争分夺秒采取施救措施。

2. 注重体检。常规体检，注意心衰与血流动力学衰竭的征象，包括血压下降、心跳加速、显著的心音低钝、奔马律。

3. 充分利用实验室评估结果。血常规白细胞高，中性粒细胞或淋巴细胞升高，提示存在感染。紧急监测动脉血气、血乳酸、基础代谢、胆红素、丙氨酸转氨酶、天门冬氨酸转氨酶。早期右心衰征象。

4. 反复做心电图。心肌水肿导致的 QRS 低电压；心肌损伤（ST 段抬高与冠脉分布不一致，籍急症冠脉造影鉴别）。心电图损伤导联一般呈非血管分布特点，也可能会呈现冠脉节段性分布方式，相邻导联 ST 段抬高，类似冠脉阻塞。这种情况，应豪不犹豫进行冠脉造影。也可能同时出现心包炎征象伴有 PR 段压低。心律不齐：频发异位搏动，室性心律不

齐,传导异常。心律不齐或窦性心动过缓,左束支阻滞, QRS 波幅降低, 室性早搏, 室性心动过速,提示病情恶化[12]。

5. 心肌损伤的生物标志物监测。几乎全部暴发性心肌炎患者的血清肌钙蛋白(T 或 I)升高,并可达到透壁心梗的水平。这种情况,需要急症冠脉造影排除急性冠脉综合征。有研究入选 386 例心肌炎患者,左心室射血分数保留,100% 的患者血清肌钙蛋白升高,99% 的患者血沉与 C-反应蛋白升高(385/386)[12]。欧洲心脏学会(European Society of Cardiology,ESC)以及其他心脏学会推荐检测血清心脏肌钙蛋白 I 或 T,以及 N-末端脑钠肽前体[N-terminal (NT)-pro hormone brain natriuretic peptide, NT-ProBNP]、血沉与 C-反应蛋白。这些指标异常,提示心肌损伤与心功能失常;但是,结果正常也不能排除急性心肌炎。心房肽升高预测预后[4,5]。

6. 常规病毒血清学检查。中国方案不推荐作为急症抢救的必须检查项目。理由:与心内膜活检组织病毒基因组检查(RT-PCR/PCR)结果比较,血清病毒学检查不敏感,不特异。病毒血清学结果即使阴性,也不能排除病毒感染的可能性[13,14]。

7. 血流动力学监测。血管内有创血压监测、电子血压计、超声心动图、心脏磁共振、二维斑点超声心动图[斑点示踪成像(speckle tracking imaging, STI)],STI 评估左心室收缩功能的主要指标,包括整体心肌纵向应变(global longitudinal strain,GLS)、整体心肌径向应变(global radial strain,GRS)及整体心肌圆周应变(global circumferential strain, GCS)。指导心源性休克治疗的最重要的检查是右心导管与冠脉造影。

8. 暴发性心肌炎病因学调查。多中心研究显示,38% 的心肌炎患者的心肌活检样本中可以检测到病毒基因组。检测技术以 PCR 为基础,敏感性 50% ~90%。血清学检验与心内膜活检样本原位杂交的敏感性比较差。仅有 4% 的血清学阳性证据被心内膜活检证实。下一代测序能够提供医生没有偏移的病原结果[7]。

9. 心脏磁共振检查。对确诊心肌炎有帮助。但是,患者病情不稳定,心脏磁共振检查需要相应的技术、人才与设备;并非每一家医院具备心脏磁共振检查条件。中国方案不推荐心脏磁共振检查作为急性期治疗的检查手段。急性期之后,随访过程中进行心脏磁共振检查可能很重要,可以发现心脏纤维化的程度,对判断预后有帮助。

10. 不能被心内膜活检束缚手脚。心内膜活检组织病理学诊断被普遍认为是心肌炎诊断的金标准。活检样本病理学与病毒基因组学结果,可以指导治疗,判断预后。2013 年 ESC 提倡进行心内膜活检。利用免疫组化,实时定量 PCR (real-time PCR 与巢式 RT-PCR) 分析病毒基因组,检查活检样本的心脏炎症情况,诊断心肌炎,选择治疗方案[4,15]。心内膜活检并发症发生率 <2.5%;除了心脏穿孔之外,大多不很严重,是可以接受的。美国心脏协会(American Heart Association, AHA)/美国心脏学院(American College of Cardiology, ACC)/ESC 2007 年联合声明指出,两种情况应当进行心内膜活检 (I 类指征):①无原因解释的,新发心力衰竭,且时间 < 2 周,伴有血流动力学障碍。②无原因解释的,新发心力衰竭,持续 2 周 ~3 月,伴有左心室扩张,新的心动过缓性心律不齐,Mobitz II 型或完全性心脏阻滞。新发室性心律不齐或标准治疗 1 ~2 周无效[16]。2016 年 AHA 的科学声明重新肯定了 2007 年关于心内膜活检的推荐意见[5]。强调心内膜活检的指征:常规治疗反应不佳,或怀疑其他诊断,应当进行心内膜活检。怀疑心肌炎患者,正性肌力药物治疗与机械后循环支持疗法,临床情况持续恶化,甚至出现室性心动过速导致的心跳停止。

活检心肌组织病理学诊断:淋巴细胞性心肌炎、巨大细胞心肌炎、嗜酸细胞心肌炎以及心脏结节病。不同类型的暴发性心肌炎治疗存在差异,后 3 种疾病接受激素与免疫调节剂治疗。如果对心内膜活检取下的组织,利用现代分子生物学技术检查病毒基因组,如 RT-PCR、原位杂交或下一代测序,对确诊、病因学诊断、选择治疗非常重要。

但是,中国方案没有强调心内膜活检诊断心肌炎的金标准地位。因为:①心内膜活检是有创检查,存在取样偏差。②中国国民对心内膜活检的有创性质,接受程度比较低,动员知情同意会耗费很多时间。③在中国的一些地市级三甲医院,可能没有条件实施心内膜活检。即使能够实施,结果报告短则 2 ~3 d,复杂病例需要 7 ~10 d。④为了减少心内膜活检结果的假阴性,至少需要做 4 次活检,且每次取样至少 5 ~6 个点;医生与患者除了担心心室穿孔并发症以外,也不太容易接受在如此紧急的病情之下,频繁心脏穿刺这样的有创操作。⑤暴发性心肌炎病情急骤,患者病情往往不稳定,时间就是心肌! 时间就是生命! 临床实践中,靠心内膜活检确诊的患者有限,美国暴发性心肌炎注册研究,心内膜活检率 <

5%;欧洲心内膜活检率比较高,仅有 20% ~50%。

中国方案注重暴发性心肌炎的关键救命措施

1. 及时与足够的血循环支持治疗,是暴发性心肌炎能否挽救成功最关键因素。目前,临床常用的经皮机械循环支持装置包括:主动脉内球囊反搏、ECMO、心脏血流动力学辅助装置——轴流泵 Impella 和成人心室辅助装置 TandemHeart,外置式双心室辅助装置(paracorporeal LVAD,levitronix pump GmbH)等。国际上选择循环机械支持治疗有 2 个共识:①预期机械循环支持的期限;②仅仅左心室支持还是双心室支持? 如果患者主要表现为左心室衰竭,静脉-动脉 ECMO 作为起始循环支持治疗措施,可获得有益效果。如果需要,可提供暂时性右心室支持治疗,外置式右心室辅助装置连接到右心房与肺动脉。需要永久支持,可以考虑植入式左心室辅助装置或在左右心室植入左心室辅助装置, 或人工心脏[7]。

中国方案:循环支持治疗的设备安装与维持需要专门的技术人才。暴发性心肌炎最突出的生理变化是血流动力学不稳定,中国方案重视主动脉内球囊反搏。主动脉内舒张压降低在 5% ~30% 之间,心输出量与每搏量增加可高达 20%;可提高冠脉血流,减轻左心室后负荷;增加脑与肾血流灌注,能够满足大多数早期暴发性心肌炎患者稳定循环的需要[17]。如果主动脉内球囊反搏难以维持循环稳定,再加用 ECMO。静脉-动脉 ECMO 血流:可以在 0.5 ~4.75 L/min之间调节;流量 3 ~4 L/min 能够提供更有力的循环支持,满足身体循环的基本需要。可作为顽固性心源性休克的一线治疗[18]。但是,长期使用会带来诸多不利后果:①使用 ECMO 带来左心室膨胀,增加右心衰风险。②长期使用 ECMO 增加两个心室支持的需求,增加肺功能失常风险;③ECMO 泵提供的氧合血从股动脉直接进入降主动脉,与自然血流方向相反。由于湍流与左心室负荷增加,可引起内皮损伤;长时间应用可能导致血栓,凝血异常,增加脑中风风险;④增加 ECMO 管道感染风险;⑤已知 V-A ECMO 高流量增加左心室后负荷,机械负荷激活心脏机械转导网络,激活心脏成纤维细胞,促发炎症反应。随着时间的延长,产生不利心脏重塑[19,20]。

汪道文小组观察 100 多例暴发性心肌炎患者,75% 的患者仅仅接受主动脉内球囊反搏,其余患者,在主动脉内球囊反搏不足以维持循环稳定的时候,再加 ECMO,循环维持非常好[9]。ECMO 同时接受主动脉内球囊反搏,可减轻心脏负荷。但是,由于暴发性心肌炎本身抑制左心室收缩力,患者需要左心辅助装置,提高左心室收缩能力,避免肺水肿。

2. 激素治疗。中国方案把激素治疗作为最主要的关键施救措施。文献报告,糖皮质激素是淋巴细胞性心肌炎最广泛接受的治疗;如果怀疑免疫调节的暴发性心肌炎存在,在心内膜活检确诊前或其他进一步诊断检查之前,立即急症给予甲氢泼尼松琥珀酸钠(solumedrol)1 g 静脉注射,用 1 ~4 d。确诊前使用类固醇治疗不会掩盖诊断。如果确诊巨细胞性心肌炎,需要加其他免疫抑制剂。根据病因,其他抗病毒药物也可以考虑,但是证据不足,指南没有推荐[7,9]。

虽然糖皮质激素治疗淋巴细胞性心肌炎,能够改善左心室射血分数,但是没有降低病死率的证据[7]。不少学者担心使用大剂量激素有可能导致病毒感染扩散[5]。2016 年 AHA 科学声明宣布,诊断心肌炎之前一般不推荐经验性、新的免疫调节制剂。而糖皮质激素对暴发性心肌炎的效果仍有争议,一般认为,在病毒血症阶段,应小心使用。但是,中国方案作者认为,在疾病危重阶段,主要的病理改变是细胞因子风暴而不是病毒血症。需要紧急免疫调节治疗。汪道文等通过实验研究与临床观察发现,早期使用糖皮质激素可刺激干扰素分泌,降低病毒滴度[9]。

实验室证据与临床实践,支持纠正免疫功能紊乱是当务之急。心内膜活检发现心肌炎患者的心肌组织存在 T 淋巴细胞、巨噬细胞浸润、B 淋巴细胞浸润(罕见)。调节性 T 淋巴细胞(Treg CD3 + CD4 +)或细胞毒 T 淋巴细胞(CD3 + CD8 +),辅助性 T 细胞 17(T helper cell 17 ,Th17 细胞), 一类产生白介素(IL)-17 的 Th 细胞亚群,与许多炎症反应和自身免疫性疾病的发生和发展有关[7]。暴发性心肌炎患者存在早期细胞因子风暴。一系列炎症相关细胞因子上调,包括 IL-1b、IL-4、IL-17B、IL-23、IL-10、IL-18 与干扰素 γ; 肿瘤发生抑制因子-2(sT2)上调[7]。激活细胞因子风暴,通过一些细胞因子受体,如 Toll-样受体 (TLR),从受损心肌溢出的细胞内成分,激发固有免疫应答系统;激活下游信号瀑布,如细胞内转录因子 NF-κB、STAT3,进一步引导细胞反应,包括细胞因子表达;周而复始,逐渐加重[7]。

细胞因子风暴直接影响心肌收缩,心脏电传导。因此,细胞因子风暴在暴发性心肌炎病程中发挥中

心作用,可在没有心肌坏死的情况下,损伤心肌的收缩功能与传导功能,使心肌收缩功能迅速恶化,导致循环障碍、心源性休克。炎症反应与细胞因子风暴也可导致大面积心肌水肿,甚至坏死,心室壁低动力。心肌细胞是终末分化细胞,不能产生有效数量的新的心肌细胞取代坏死的心肌。汪道文等[9]发现,暴发性心肌炎患者早期经过糖皮质激素治疗与充分循环支持治疗后,细胞因子风暴上调的细胞因子可恢复至正常水平。监测血清中这些因子的水平,可以协助判断患者是处于细胞因子风暴顶峰期还是恢复期。

3. 免疫抑制治疗还是免疫调节剂治疗? 中国方案推荐免疫调节剂。免疫抑制治疗方案与药物:糖皮质激素/环孢霉素方案, 他克莫司/环磷酰胺为基础的方案,他克莫司/骁悉(吗替麦考酚酯 mycophenolate mofetil)为基础的方案;环磷酰胺/硫唑嘌呤为基础的方案。硫唑嘌呤, 莫罗莫那-CD3 抗体。免疫调节剂:糖皮质激素,抗胸腺细胞球蛋白。

国际上比较普遍的观点:急性淋巴细胞心肌炎可以接受抗病毒治疗或免疫抑制治疗,是否能改善临床后果,尚无定论。只有以下几种类型的心肌炎推荐免疫抑制治疗,可能会改善临床后果:巨细胞性心肌炎、嗜酸细胞性心肌炎、自身免疫病合并心肌炎,如心脏结节病等。淋巴细胞性心肌炎,只在没有急性感染证据,且对标准治疗无效的患者,才考虑免疫抑制治疗[4]。

中国方案:暴发性心肌炎推荐使用免疫调节剂(如糖皮质激素,抗胸腺细胞球蛋白)。其理由:汪道文小组发现,暴发性心肌炎患者急性期血浆 30 多种细胞因子上调,10 多种细胞因子下调,入院时血清 IL-33 的诱捕受体可溶性肿瘤发生抑制因子-2(sST2)显著升高, 患者恢复之后,逐渐恢复到正常水平。用 sST2 处理正常小鼠,抑制心功能;给予实验性暴发性心肌炎小鼠抗-sST2 抗体,提高生存率。暴发性心肌炎抗-sST2 抗体处理组生存率 100%,没有给予抗-sST2 抗体组生存率 50%。机械辅助循环支持治疗使血流动力学改善时,血浆促炎症细胞因子下调。尽管机制未明[7,9]。

汪道文小组在国际上率先提出暴发性心肌炎生命支持全面治疗方案,并在临床实践中践行。从入院急性期开始给予甲泼尼龙(200 ~ 400 mg/d)冲击-递减疗法[9],或每天 1 g,治疗 3 ~ 5 d,然后逐渐减量维持。使用静脉免疫球蛋白。但不推荐细胞毒性药物,如环孢霉素、硫唑嘌呤。目前临床医生普遍认为细胞毒药物不能提高爆发性心肌炎患者的生存率。使用免疫调节剂糖皮质激素与免疫球蛋白治疗,则呈现保护效应[7]。

4. 抗病毒治疗。中国方案提出了神经氨酶抑制剂治疗暴发性心肌炎的新观念:近来研究提示,神经氨酶是心脏的有害因子,胺酶从炎症心脏释放,损害心脏。已经有临床试验测试神经氨酶抑制剂奥司他韦(oseltamivir,达菲)对暴发性心肌炎的效果(NCT03268642, https://clinicaltrials.gov)。

5. 机械循环装置还是微型人工心脏 Impella? 中国方案把主动脉内球囊反搏列为一线机械循环辅助治疗装置。据报告,Impella 治疗心源性休克虽可获益,但是,Impella 可导致大出血,增加住院死亡率。此外,装 Impella 价格比较贵,技术要求高,难以在中国县级医院推广。

6. AHA 与 ACC 推荐暴发性心肌炎恢复的患者,由于室性心律不齐与炎症,禁止参加竞争性体育活动至少 3 ~ 6 个月。3 ~ 6 个月以后,患者要进行正常运动耐力测验、超声心动图、Holter 心电图监测,评估是否可以恢复竞争性体育活动。

暴发性心肌炎生命支持为基础的全面治疗方案,强调机械循环支持,免疫调节剂治疗(激素与免疫球蛋白),降低病死率到 5% 以下;临床容易推广,可以挽救不少看上去健康,而突然遭遇暴发性心肌炎袭击的青年人的生命。

第二部分:加强抢救暴发性心肌炎需要的资源配备与技术培训

加强在县级医院推行抢救急性暴发性心肌炎的能力建设(人才与设备),需要逐步装备体外生命支持设施,如主动脉内球囊反搏、ECMO、经皮或持久心室辅助装置;心脏移植能力:需要培养晚期心衰治疗专家队伍、心胸外科医生、心脏病理学专业、免疫学专业、感染疾病专家。教育最先遇到暴发性心肌炎患者的一线医务人员,增加他们及时了解与利用适当资源设施的机会与技能,预防患者多器官衰竭,尽早根据病因进行分层治疗。

提高全社会对暴发性心肌炎的警惕性。美国 AHA 与 ACC 认为,暴发性心肌炎应当列入运动员猝死的鉴别诊断。暴发性心肌炎患者心源性或混合性休克,通常在第一次就医之后很快发生。因此,接诊医生应当豪不犹豫的给予循环支持,维持终末器官功能,协助患者度过急性期血流动力学危机。如果患者能够度过血流动力学危机,患者会完全恢复[21]。

第三部分:进入数字化医疗时代,加强亚临床表型的研究,向个体化精准医疗迈进

中国方案在亚表型分型指导精准治疗方面,还有前进的余地。心肌炎诊断的金标准-心内膜活检。心肌炎病理分型: 淋巴细胞性、嗜酸细胞性、多形性、巨细胞性心肌炎;心脏结节病[4]。不同类型的暴发性心肌炎诱发因素,发病机制不完全相同,要想取得更好的临床预后,最好依据分类,根据个体差异性,精准治疗。

淋巴细胞性暴发性心肌炎 最常见的病因:病毒感染,原发或继发免疫反应。常见病毒:柯萨奇 B 病毒、巨细胞病毒;其他感染原:细菌、真菌、寄生虫感染、药物、毒素、自身免疫病(如 Takayasu's 病、肉芽肿伴有多动脉炎)。淋巴细胞心肌炎占整个心肌炎的 54%,病毒感染是最常见的原因。挽救生命的主要措施:整合内外科方法,处理心源性休克,及时应用合适的机械循环支持。如果使用机械辅助循环后,心肌功能没有改善,给予长期左心室辅助治疗,1 个月到半年射血分数会改善[2]。尸体解剖发现,32%急性暴发性心肌炎,可以有 ST 段抬高心肌梗死的表现。机械循环支持是急性淋巴细胞性暴发性心肌炎心源性休克的最有效治疗[22]。

急性淋巴细胞心肌炎后果差的预测因素:严重左心室功能失常,室内传导延迟。右心室收缩功能也是死亡与需要心脏移植的独立预测因素[23]。患者左心室内径不大,没有室内传导延迟,没有心源性休克,很可能会完全恢复[24]。

急症诊断是急症循环支持治疗的先决条件。急症心导管检查:冠脉造影-冠脉正常或仅仅轻微病变。右心导管检查:右心室严重低心输出量,充盈压升高。淋巴细胞性暴发性心肌炎伴有严重心源性休克、低血压,使用变力药物与血管加压药,患者无反应或反应很差,需要及早给予机械循环支持治疗(暂时性或永久性支持治疗),这是最有效的架起心脏康复或心脏移植的过渡性治疗。及时处理需要除颤的室性心律不齐(可达龙与利多卡因静脉使用)。患者产生多器官衰竭,需要机械通气,肾脏透析,心脏及或肾脏移植。

巨细胞性暴发性心肌炎 典型特征:突发病,暴发性心力衰竭,室性心律不齐,房室传导阻滞。需要急症冠脉造影,右心导管检查,心内膜活检。心肌病变是由于 T 淋巴细胞炎症所致,与系统性自身免疫病有关,如胸腺瘤、炎症性肠病。心内膜活检组织病理学特征:混合炎症细胞浸润,包括淋巴细胞、浆细胞、巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、多核巨细胞,但是无肉芽肿(区别于心脏结节病);心肌细胞坏死,凝集性坏死。

巨细胞心肌炎的治疗目标:减弱 T 细胞功能,一旦心内膜活检证明是巨细胞心肌炎,立即给予免疫抑制剂治疗。心导管室进行冠脉造影与心内膜活检过程中,即快速启动双心室机械辅助循环装置治疗,作为心脏移植或康复的过渡性治疗,稳定患者的终末器官功能,维持血流动力学稳定,挽救生命。心导管检查,心内膜活检可能会诱发室性心动过速或室颤。一旦病情稳定,装 ICD 二级预防心脏性猝死。

多中心巨细胞心肌炎即使接受机械循环支持治疗[25,26],免疫调节以及免疫抑制剂治疗,能延长无心脏移植的生存期 3 ~ 12.4 个月,平均寿命仅仅 12.3 个月[27]。心脏移植可以延长生存期,但并非治愈;且有 26%的患者被移植的心脏复发巨细胞性心肌炎。死亡原因为暴发性心力衰竭或致命性室性心律不齐。根据 2017 年 AHA 与 ACC/心律学会的标准,巨细胞性心肌炎伴有恶性室性心律失常的患者,如果寿命超过 1 年,可以装体内除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)或心脏移植[25]。

但是有临床试验,入选 11 例患者,使用皮质类固醇与环孢霉素治疗,多数患者也接受莫罗抗体-CD3,无心脏移植 1 年生存率达到 73%。芬兰报告[28,29]巨细胞性心肌炎患者 70% 使用三联免疫抑制剂治疗,三联治疗组 1 年无心脏移植生存率 80%(95% *CI*: 64% ~ 90%),5 年无心脏移植生存率 58%(95% *CI*: 44% ~ 70%)[30]。

虽然有认为他克莫司/骁悉为基础的免疫抑制治疗优于环孢霉素/硫唑嘌呤为基础的组合,副作用小,疗效高。但是,巨细胞性心肌炎免疫抑制治疗的药物剂量与最佳治疗间期最佳方案尚未确定[31]。中医药能否助一臂之力? 让我们努力尝试。

嗜酸粒细胞性暴发性心肌炎 临床表现不特异:胸痛,发热,化验血浆肌钙蛋白 I 升高。超声心动图:左心室射血分数降低;冠脉造影正常,右心导管-两心室衰竭,心源性休克,心脏传导疾病,急性心肌梗死[32]。65% ~ 75% 的患者有皮疹,肝酶升高,周围血嗜酸粒细胞升高,发热。一旦怀疑暴发性嗜酸粒细胞心肌炎,或临床不能确诊,推荐心内膜活检,其组织病理学特征:混合炎症细胞浸润,心肌被嗜酸粒细胞广泛浸润,没有巨细胞,籍此可确诊嗜酸

粒细胞性心肌炎[33]。不要因为周围血嗜酸粒细胞计数不高(可能是 0)犹豫不决,贻误救命的时机。一旦拟诊为嗜酸粒细胞性心肌炎,立即应用大剂量糖皮质激素。停用所有能够引起患者过敏的药物。尽可能进行病因治疗。但是,病因并非均能够找到。抢救措施一定要快。因为 120 d 内,患者死亡、心脏移植风险、安装左心室辅助装置风险 >43%;避免非类固醇抗炎药,因为增加钠潴留,损害心肌,加重肾低灌注。激素冲击疗法:每天 1 g 甲泼尼龙,至少 3 d,后续口服泼尼松每天 60 mg,递减 10 mg/周,减到每天维持量5 ~7.5 mg。

嗜酸粒细胞性暴发性心肌炎可能与药物反应、寄生虫感染、血液癌症、高嗜酸粒细胞综合征或嗜酸粒细胞肉芽肿并多动脉炎有关。有一些病例仍然找不到病因,称之为特发性[34]。周围血嗜酸粒细胞增多肯定有助于嗜酸粒细胞心肌炎诊断;但是,只有 75% 的心内膜活检证实的嗜酸粒细胞性心内膜炎合并周围血嗜酸粒细胞增多[35,36]。

嗜酸粒细胞性心肌炎不常规推荐免疫抑制治疗,不主张预防性装 ICD[37]。

与心脏结节病鉴别诊断 出现以下临床表现,应当鉴别是否存在心脏结节病:新出现心力衰竭或血流动力学障碍,合并心脏传导异常,室性心律失常[8]。心脏结节病有价值的诊断工具是^{18}F 氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描术(^{18}F-FDG PET),既可帮助诊断又可以监测治疗效果。

急性坏死性嗜酸细胞性心肌炎 更加孤立的疾病,与药物过敏有关。心律失常比较少见。应当引起警觉的是,抗癌药物引起坏死性暴发性心肌炎屡见报道,特别是蒽环类抗生素,免疫检查点抑制剂。肿瘤科医生请心脏内科医生会诊,心脏科医生应当熟悉癌症心脏病学问题。

可以引起暴发性心肌炎的免疫检查点抑制剂:

1. 靶向 CTLA-4(细胞毒淋巴细胞相关抗原-4)药物:Ipilimumab(伊匹单抗),tremelimumab(曲美莫单抗)。

2. PD-1(程序性细胞死亡蛋白-1)靶向药物:nivolumab(纳武单抗),pembrolizumab(派姆单抗)/lambrolizumab(兰洛利珠单抗),pidlizumab(匹利珠单抗)。

3. PD-L1(程序性细胞死亡蛋白配体-1)靶向药物:atezolizumab(阿特珠单抗),avelumab(阿维鲁单抗),durvalumab(度伐利尤单抗),BMS-946559(BTK 抑制剂),MPDL3280A(阿特珠单抗 Atezolizumab(MPDL3280A)),MED14736(阿斯利康在癌症领域研发的明星产品 MED14736)。

4. 抗体类:抗-VISTA(T 细胞激活的 V-功能域 Ig)抗体,抗 BTLA(B 与 T 淋巴细胞相关的)抗体,抗 TIGIT(T 细胞免疫受体伴随 Ig 与 ITM 功能域)抗体,双抗抗 LAG-3(淋巴细胞激活的基因-3)/抗 PD-1 抗体,Ig = 免疫球蛋白。

第四部分:密切注视有希望的新的诊断与治疗方法,随时准备把科学技术进步带给不治之症患者,送给患者希望

暴发性心肌炎的精准治疗离不开精准诊断,精准疾病分型;生物标志物、基因变异、提供分型的手段。

用于心肌炎鉴别诊断的生物标志物不少,但是缺乏特异性。如高敏 C-反应蛋白、B 型利钠肽(BNPs)、NT-proBNP、肌钙蛋白 I/ T、可溶性 ST2 或不同的 microRNAs。

1. 促炎症的警报素(alarmin,S100A8/S100A9,S100A8/A9)可能成为心肌炎生物标志物。S100A8/A9 主要由单核细胞与中性粒细胞释放,由于分子量小,临床证据显示[38]:血浆 S100A8/A9 水平升高是未来心肌梗死与心血管死亡的危险因素。Crohn's 病检查发现 S100A8/A9 血清水平有可能成为治疗监测工具,已经进入临床指南[39,40]。

2. 心内膜活检心肌组织病毒基因组分析。淋巴细胞心肌炎心肌病毒感染率 40%;大约 50% 的急性心肌炎第一个 2 ~4 周缓解,12% ~25% 的患者急性恶化,或死亡或进展为终末期扩张型心肌病。Bock 等[41]提示,心内膜活检组织细小病毒 PVB19 负荷超过 500 基因组当量/微克心肌活检组织,是维持心肌炎症活动状态所需的最低 PVB19 病毒负荷量。仅仅 PCR 阳性结果可以诊断病毒性心肌炎,但是,阴性结果不能排除病毒感染的诊断。基因组当量定义[42]:基因组文库容量的度量单位,指文库中所有载体的插入片段总长度相当于基因组的总长度。心内膜活检组织病毒负荷≥500 基因组当量/微克组织,确定为活动性心肌炎[41]。

影像诊断对诊断暴发性心肌炎的作用

1. 超声心动图。早期超声心动图与心电图是暴发性心肌炎患者首选检查工具;帮助确立诊断,判断心血管功能障碍的程度。鉴别诊断心包疾病、心脏与瓣膜功能、形态学改变;有无心脏血栓。提示暴发性心肌炎的超声指标:左心室舒张内径正常,但心

室壁增厚(心肌水肿所致,动态变化的病理表型,随着时间与病情变号,逐步消失);心包积液,可发生节段性左心室功能失常,舒张功能失常,右心室功能失常,心脏血栓。组织多普勒,应变显像:心肌炎常显示异常。

超声心动图提示预后意义。儿童患者,心腔比较小,室壁厚度比较厚,预后比较好。预后比较差的特征:各种心力衰竭,右心室功能失常,持续舒张功能失常[43~45]。

2. 心脏磁共振显像。除了提示心脏功能与形态特征(如右心室与左心室大小、功能、心包积液)以外,钆延迟呈像提供与心肌炎一致的组织水平的病理学改变,包括水肿与纤维化(如 T2- 加权与 T1-加权序列,钆延迟成像增强)。传统共识指南(路易斯湖标准)[46]认为,3 个心脏磁共振诊断条件中满足 2 个或 3 个,诊断心肌炎,诊断准确性 79%;①水肿(T2 增强,全心脏或区域 T2 增强);②瘢痕或活动炎症(钙延迟成像,通常区域分布或全心心包下分布);③心肌充血的证据(注射钆之后早期增强)[47]。

由于患者出现典型心脏磁共振表现比较晚(比非暴发性心肌炎晚 >10 d),在患者病情极度不稳定的情况下,急性期不适合进行磁共振检查,心脏磁共振更适合急性期以后,随访过程应用。

心肌炎引起的心脏磁共振敏感性可随临床表现的严重程度的变化而变化;比较严重的临床表现(如心肌梗死样改变、心力衰竭、心律失常,入院时肌钙蛋白升高,心脏磁共振表现最敏感。钆延迟成像(LGE)的定位可能提示特殊病毒病原的所在部位(侧壁 LGE-细小病毒 B19;间隔 LGE-人疱疹病毒-6),尽管不特异,但是,某些学者认为心肌不同区域比较广泛的 LGE,应当怀疑巨细胞心肌炎。关于嗜酸细胞心肌炎,全心心肌水肿(T2-加权显像)可能是早期征象,与心功能负相关,随着时间推移,可能会消退。播散性(可能心内膜下)LGE 与心室壁中部 LGE 也可出现,但是随着时间也会消失。

3. 有希望的新的治疗策略:需要临床试验评估疗效与副作用。

这些新的治疗药物,多来自动物实验与小样本临床试验结果。如可溶性抗-CAR 抗体;抗白介素抗体:抗-IL-1β 与抗-IL-1 受体抗体。我们期待临床试验评估 IL-1β-b 阻滞药对心肌炎与心包炎的效果[7]。

抗-IL-17 抗体:小鼠实验发现,辅助性 T 细胞 17(TH17)促进心肌炎进展为扩张性心肌病,而调节性 T 细胞(Treg)减轻炎症,具有保护效应。抗-IL-17 单克隆抗体 secukinumab 临床试验正期望中[7]。

细胞为基础的治疗为炎症性心肌病带来了希望。促进调节性 T 细胞(Treg)产生,使用 IL-2 激动剂,提高 Treg 细胞/TH17 细胞的比率,从而提高患者的存活率,促进成熟 Treg 细胞的抑制炎症的功能。小鼠心肌炎模型:使用间充质干细胞,提高 Treg 细胞的数量,展现免疫调节与心脏保护效应[7]。

依普利酮与心力衰竭治疗同时使用,成为心肌炎急性期理想用药。依普利酮发挥免疫调节,抗氧化,抗凋亡效应,在不影响病毒负荷的情况下,防止不利的心脏重塑与功能失常[48]。但是,目前指南不考虑醛固酮拮抗剂作为急性心肌炎的治疗选择。因此,是否依普利酮能够成为选择药物,应当通过临床试验验证。

结 论

进入 2020 年代,暴发性心肌炎的计算模型与新的观念不断问世。但是,其发病机制、诊断、治疗诸方面,仍然存在比较大的差距。特别进入精准医疗与数字医学时代,需要特异的诊断手段,改善临床亚分类,才能给予患者个体化精准预防和治疗。新疗法亟需大规模随机对照临床试验评估其对临床后果的影响,便于创建以病因为基础的治疗。

参 考 文 献

1 Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis a scientific statement from the American Heart Association[J], Circulation, 2020, 141(6): e69-e92.

2 Dahl JM, Bennett MK. Fulminant lymphocytic myocarditis[J]. Journal of the Minneapolis Heart Institute Foundation: Fall/Winter, 2017, 1(2): 138-141.

3 Ammirati E, Veronese G, Brambatti M. Fulminant versus acute nonfulminant myocarditis in patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. J Am Coll C ardiol, 2019, 74(3): 299 - 311.

4 Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E. 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, 2648a-2648d.

5 Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2016, 134: e579-e646.

6 Seif E, Chen L, Goldman B. Fulminant Myocarditis: A Review of the Current Literature[J]. US Cardiology 2018, 12(1): 13-6.

7 Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions[J]. Nat Revi Cardiol, 2021, 18(3): 169-193.

8 中华医学会心血管病分会精准医学学组, 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: 中华心血管病杂志[J], 2017, 45(9): 742-752.

9 Hang W, Chen C, Seubert JM, et al. Fulminant myocarditis: a comprehensive review from etiology to treatments and outcomes. [J] Signal Transduct Target Ther, 2020, 11, 5(1): 287.

10 Wang D, Li S, Jiang J, et al. Chinese expert consensus statement on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis[J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(2): 187-202.

11 汪道文, 暴发性心肌炎诊断与治疗[M]. 武汉: 科学出版社. 2021: 196-248.

12 Aquaro GD, Perfetti M, Camastra G, et al. Cardiac Magnetic Resonance Working Group of the Italian Society of Cardiology. Cardiac MR with late gadolinium enhancement in acute myocarditis with preserved systolic function: ITAMY Study[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70: 1977-1987.

13 Merlo M, Ammirati E, Gentile P, et al. Persistent left ventricular dysfunction after acute lymphocytic myocarditis: frequency and predictors[J]. PLoS ONE, 2019, 14, e0214616-e0214628.

14 Mahfoud F, Gärtner B, Kindermann M, et al. Virus serology in patients with suspected myocarditis: utility or futility? [J]. Eur Heart J, 2011, 32: 897-903.

15 Tschope C, Cooper LT, Torre-Amione G & Van Linthout S. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults[J]. Circ. Res, 2019, 124: 1568-1583.

16 Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology[J]. Circulation, 2007, 116: 2216-2233.

17 Papaioannou G, Stefanadis C. Basic Principles of the Intraaortic Balloon Pump and Mechanisms Affecting Its Performance[J]. ASAIO, 2005, 51(3): 296-300.

18 Rao P, Khalpey Z, Smith R, et al. Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation for Cardiogenic Shock and Cardiac Arrest. Cardinal Considerations for Initiation and Management[J]. Circ Heart Fail, 2018, 11(9): e004905.

19 Sun M, Ishii R, Okumura K, et al. Experimental right ventricular hypertension induces regional β1-integrin-mediated transduction of hypertrophic and profibrotic right and left ventricular signaling[J]. J Am Heart Assoc, 2018: 7, e007928.

20 Diana L, Zietsch G, Tank J, et al. Cardiac fibroblasts support cardiac inflammation in heart failure[J]. Basic Res Cardiol, 2014, 109, 428.

21 Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, et al. Clinicopathologic description of myocarditis[J]. J Am Coll Cardiol, 1991, 18: 1617-1626.

22 Woudstra L, Biesbroek PS, Emmens RW, et al. Lymphocytic myocarditis occurs with myocardial infarction and coincides with increased inflammation, hemorrhage and instability in coronary artery atherosclerotic plaques[J]. Int J Cardiol, 2017, 232: 53-62.

23 Mendes LA. Picard MH. Dec GW. Ventricular remodeling in active myocarditis: Myocarditis Treatment Trial[J]. Am Heart J. 1999, 138 (2, pt 1): 303-308.

24 Gilotra NA, Bennett MK, Shpigel A, et al. Outcomes and predictors of recovery in acute-onset cardiomyopathy: A single-center experience of patients undergoing endomyocardial biopsy for new heart failure [J]. Am Heart J, 2016, 179: 116-126.

25 Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society [J]. J Am Coll Cardiol, 2018 Oct 2, 72(14): e91-e220.

26 Cooper LT, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis: natural history and treatment: Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators[J]. N Engl J Med. 1997, 336: 1860-1866.

27 Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis - natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators[J]. N Engl J Med 1997, 336: 1860-6.

28 Kandolin R, Lehtonen J, Salmenkivi K, et al. Diagnosis, treatment and outcome of giant-cell myocarditis in the era of combined immunosuppression[J]. Circ Heart Fail, 2013, 6(1): 15-22.

29 Ashikaga K, Kida K, Akashi YJ. A case of fully recovered giant cell myocarditis treated with immunosuppression therapy[J]. Int J Cardiol, 2013, 167: e149-e151.

30 Ekström K, Lehtonen J, Kandolin R, et al. Long-term outcome and its predictors in giant cell myocarditis[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18: 1452-1458.

31 Ammirati A, 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.

32 Enriquez MA, Castro P, Gabrielli L, et al. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis presenting as ST-elevation myocardial infarction: a case report[J]. Can J Cardiol, 2011, 27: 870. e1-870. e3.

33 AM Al Ali, Straatman LP, Allard MF, et al. Eosinophilic myocarditis: case series and review of literature[J]. Can J Cardiol, 2006, 22 (14): 1233-1237.

34 Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al. Eosinophilic myocarditis: characteristics, treatment, and outcomes[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(19): 2363-2375.

35 Civelli VF, Narang VK, Sharma R. A Progressive Case of Eosinophilic Myocarditis Due to Eosinophilic Granulomatosis With Polyangiitis in a Caucasian Male[J]. J Invest Med, 2020, 8: 1-6.

36 Rizkallah J, Desautels A, Malik A, et al. Eosinophilic myocarditis: two case reports and review of the literature[J]. BMC Res Notes, 2013, 6: 538.

37 Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, et al. 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society

[J]. J Am Coll Cardiol,2018,72(14):e91-e220.

38 Müller I,Vogl T,Kühl U,et al. Serum alarmin S100A8/S100A9 levels and its potential role as biomarker in myocarditis[J]. ESC Heart Failure 2020,7(4):1442-1451.

39 Preiss JC, Bokemeyer B, Buhr HJ, et al. Updated German clinical practice guideline on " Diagnosis andtreatment of Crohn´s disease 2014[J]. Z Gastroenterol 2014,52:1431-1484.

40 Authors/Task Force Members,McMurray JJV,Adamopoulos S,et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012:the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA)[J]. Eur Heart J,2012,33:1787-847.

41 Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis[J]. N Engl J Med,2010,362:1248-9.

42 Pesce R,Taffarello P,Rizzo S,et al. Fulminant myocarditis parvovirus B19 related in a young woman[J]. J Artif Organs (2021). s10047-021-01247-7.

43 Kim G,Ban GH,Lee HD,et al. Left ventricular end-diastolic dimension as a predictive factor of outcomes in children with acute myocarditis[J]. Cardiol Young,2017,27:443-451.

44 Foerster SR, Canter CE, Cinar A, et al. Ventricular remodeling and survival are more favorable for myocarditis than for idiopathic dilated cardiomyopathy in childhood: an outcomes study from the Pediatric Cardiomyopathy Registry[J]. Circ Heart Fail,2010,3:689-697.

45 Cavalcante JL, Marek J, Sheppard R, et al. Diastolic function improvement is associated with favourable outcomes in patients with acute non-ischaemic cardiomyopathy: insights from the multicentre IMAC-2 trial[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging,2016,17:1027-1035.

46 Lurz P,Eitel I,Adam J,et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis[J]. JACC Cardiovasc Imaging,2012,5(5):513-524.

47 Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, et al. Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations[J]. J Am Coll Cardiol,2018,72:3158-3176.

48 Tschöpe C,Linthout SV,Jäger S,et al. Modulation of the acute defence reaction by eplerenone prevents cardiac disease progression in viral myocarditis[J]. ESC Heart Fail,2020,7(5):2838-2852.

(2021-12-15 收稿)

医学名词规范使用的注意事项

1. 严格运用全国科学技术名词审定委员会审定公布的名词,不应一义多词或一词多义。

2. 未经审定公布的词语,可选用中国医学科学院医学情报研究所最新版《中文医学主题词表(CMeSH)》、《医学主题词注释字顺表》及中医古籍出版社的《中国中医药学主题词表》中的主题词。

3. 尚无统一译名的名词术语,于文内第 1 次出现时注明原词或注释。

4. 中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和中国药典委员会编写的《中国药品通用名称》为准,不得使用商品名。

5. 中药药典未收录者附注拉丁文。

6. 冠以外国人名的体征、病名等人名后不加“氏”或“s”,如帕金森病;若为单字名,则保留“氏”字,如福氏杆菌、尼氏染色(Nissl's staining)。

7. 名词术语一般应用全称,若全称较长且反复使用,可用缩略语或简称,第 1 次出现时写出全称,并加括号写出简称,后文用简称。已通用的中文简称可用于文题,但在文内仍应写出全称,并注简称。

8. 中国地名以最新公布的行政区划名称为准,外国地名的译名以新华社公开使用的译名为准。

9. 复合名词用半字线连接,如下丘脑-垂体-肾上腺轴。

10. 英文名词除专有名词(国名、地名、姓氏、协作组、公司、会议等)首字母大写外,其余均小写。德文名词首字母大写。