

专家论坛

慢性炎症性心肌病的诊疗现状:机遇与展望

何武^{1,2} 汪道文^{1,2}

¹华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科,湖北武汉 430030;²心血管病遗传与分子机制湖北省重点实验室,湖北武汉 430030



专家简介:汪道文,国际欧亚科学院院士,湖北省特级专家,博士生导师,二级教授,华中科技大学同济医学院附属同济医院内科学系名誉主任、心血管病遗传及分子机制湖北省重点实验室负责人,兼任湖北省暴发性心肌炎质量控制中心主任委员、中国老年医学学会心血管病分会副会长、中国医药生物技术协会组织生物样本库分会常务委员等。从事临床工作 40 余年,围绕降低心血管危重症的高死亡风险进行系统的临床与基础研究,以原创科学发现指导医疗实践,取得了系列成果。先后主持 863 计划、973 项目、国家重点研发计划、国家自然科学基金重点项目等课题数 10 项,总经费超 7 000 万元。以第一/通讯发表 SCI 论文 300 余篇,最高影响因子超过 39,他引超 9 800 次,H 指数 76。牵头撰写共识和指南各 1 项。获国家发明专利授权 31 项(其中包括美国专利 1 项,香港专利 1 项),省部级科研奖项 9 项,主编出版中文专著 5 部、英文专著 1 部,主译著作 1 部。获“卫生部有突出贡献中青年专家”、“湖北省五一劳动奖章”和“中国好医生”抗疫特别人物荣誉称号。

摘要 慢性炎症性心肌病(CI-CMP)是心肌炎迁延不愈进展所致的一类以持续性心肌炎症反应和心室重构为核心特征的慢性心血管疾病。其临床表现多样,既可以扩张型心肌病为表型出现,也可为非扩张性心功能障碍,常导致顽固性慢性心力衰竭及致命性心律失常。常见病因包括病毒感染、系统性自身免疫疾病及其他罕见炎症性或寄生虫性疾病,并受遗传易感性、免疫调节紊乱等多重因素共同驱动。心内膜心肌活检是确诊金标准,病理表现为心肌炎症细胞浸润及纤维化。标准抗心力衰竭药物治疗虽可部分缓解症状,但难以阻止疾病进展。近年来,基于病毒阴性炎症机制主导的患者,免疫抑制治疗(如泼尼松联合硫唑嘌呤)及新的免疫调节治疗(如羟氯喹联合泼尼松龙)在改善左室功能、降低不良结局方面显示出显著疗效,安全性亦较可控。但部分患者仍对免疫抑制无反应,提示遗传背景、病毒阴性感染及非经典免疫机制等需进一步研究。未来临床管理应重视患者个体化风险分层,开发灵敏的新型生物标志物和非侵入性诊断手段,探索多靶点精准免疫调节及联合治疗新策略。多中心、前瞻性随机对照试验和多组学数据的整合分析,有望为 CI-CMP 患者长期预后改善提供坚实依据。

关键词 慢性炎症性心肌病;心肌炎;病理机制;诊断与治疗;免疫调节

中图分类号 R542.2 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjjwzzzz20250603

Diagnosis and treatment status of chronic inflammatory cardiomyopathy: opportunities and prospects HE Wu^{1,2}, WANG Dao-wen^{1,2}. ¹Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China; ²Hubei Key Laboratory of Genetics and Molecular Mechanisms of Cardiological Disorders, Hubei Wuhan 430030, China

Corresponding author: WANG Dao-wen, E-mail: dwwang@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Chronic inflammatory cardiomyopathy is a type of chronic cardiovascular disease arising from persistent unresolved myocarditis, characterized by ongoing myocardial inflammatory response and ventricular remodeling. Its clinical manifestations are diverse, presenting as either a dilated cardiomyopathy phenotype or as non-dilated cardiac dysfunction, and frequently leading to refractory chronic heart failure and life-threatening arrhythmias. Common etiologies include viral infection, systemic autoimmune diseases, and other rare inflammatory or parasitic diseases, with pathogenesis driven by a combination of genetic susceptibility and immune dysregulation. Endomyocardial biopsy is the gold standard for diagnosis, demonstrating myocardial inflammatory cell infiltration and fibrosis pathologically. Although standard anti-heart failure pharmacotherapy may partially alleviate symptoms, it fails to halt disease progression. In recent years, for patients with virus-

基金项目:国家自然科学基金(82241034, 82330010, 824B2007);国家重点研发计划(2024YFC3044500)

通信作者:汪道文,E-mail:dwwang@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

negative inflammation-driven mechanisms, immunosuppressive therapy (such as prednisone combined with azathioprine) and novel immunomodulatory treatments (such as hydroxychloroquine combined with prednisolone) have shown significant efficacy in improving left ventricular function and reducing adverse outcomes, with relatively controllable safety profiles. However, a subset of patients remains unresponsive to immunosuppression, indicating the need for further research into genetic backgrounds, virus-negative infections, and non-classical immune mechanisms. Future clinical management should emphasize individualized risk stratification, the development of sensitive novel biomarkers and non-invasive diagnostic approaches, and the exploration of multi-targeted, precise immunomodulatory and combination treatment strategies. Large-scale, prospective, randomized controlled trials and integrative multi-omics analyses are expected to provide solid evidence for improving the long-term prognosis in patients with chronic inflammatory cardiomyopathy.

Key words Chronic inflammatory cardiomyopathy; Myocarditis; Pathophysiological mechanisms; Diagnosis and treatment; Immunomodulation

慢性炎症性心肌病(chronic inflammatory cardiomyopathy, CI-CMP)是心肌炎迁延不愈、进展为以慢性心功能不全为主要表现的慢性炎症性心肌疾病,其核心特征为心肌组织持续存在的炎症反应及伴随的心肌重构^[1, 2]。临床上,CI-CMP 既可表现为左心室扩大和收缩功能减退的扩张型心肌病亚型,也可表现为非扩张型左室心肌病亚型^[3]。该病既可见于既往有急性或暴发性心肌炎发作且恢复不良者,也可见于因慢性低度炎症反复发作而“隐匿”起病者,病程常持续超过 1 个月并伴随慢性心力衰竭症状及恶性心律失常^[4]。国外多中心研究显示,急性淋巴细胞性心肌炎患者在出院 1 年后仍有 56.3% 存在持续性左心室功能障碍^[5]。而国内数据亦表明,约 24.2% 采用“综合救治方案”治疗的暴发性心肌炎患者出院后左室射血分数持续低于 55%^[6]。总体而言,约 20% 经活检证实的心肌炎患者最终可发展为 CI-CMP,长期心力衰竭及猝死风险显著上升,凸显该群体临床管理的迫切需求^[2, 7]。

CI-CMP 的病因复杂多样,既包括病毒感染(如肠道病毒、腺病毒)后的病毒持续残留及免疫异常激活,也可继发于系统性自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎、抗磷脂综合征等)^[8, 9]。此外,包括嗜酸性肉芽肿性多血管炎、特发性嗜酸细胞增多症、结节病及某些寄生虫感染也可导致 CI-CMP^[3]。在发达国家,CI-CMP 最常见的病因是淋巴细胞性心肌炎,该病最常由病毒引起^[10]。拉丁美洲流行的恰加斯病是该地区 CI-CMP 的主要病因^[10]。

CI-CMP 被认为是在特定遗传和环境因素下,由持续炎症损伤驱动的心肌重塑过程,贯穿急性损伤、修复、纤维化直至终末期心力衰竭^[11, 12]。其发病机制涉及遗传易感性、持续抗原刺激及免疫调节紊乱的共同作用,导致心肌内 T 淋巴细胞、巨噬细胞浸

润及促炎型细胞因子(如白介素-1、白介素-6、肿瘤坏死因子- α)释放,驱动心肌纤维化和心室重构^[13]。临床识别需关注肌钙蛋白轻度升高但与左心室射血分数受损程度不匹配、心脏扩张而室壁厚度正常或轻度增加,以及标准抗心力衰竭治疗反应不佳等线索^[14, 15]。心内膜心肌活检(endomyocardial biopsy, EMB)仍是确诊 CI-CMP 的金标准,组织学特征包括心肌组织炎症细胞浸润和心肌细胞异常区域内的纤维化;免疫组化检测人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)分子上调及病毒聚合酶链反应(polymerase chain reaction, PCR)分析对指导治疗具有重要意义^[16]。

迄今为止,CI-CMP 的治疗方案大多基于专家意见,缺乏坚实的临床证据。尽管标准的抗心力衰竭治疗可部分缓解症状,但仅是辅助作用,无法有效抑制心肌炎症的持续进展^[2]。近年来,基于病理机制分型的免疫抑制治疗显示出显著临床效益。TIMIC 试验首次证实,对于病毒阴性、EMB 证实有持续性炎症的 CI-CMP 患者,采用泼尼松联合硫唑嘌呤的免疫抑制方案可明显改善左室射血分数、心力衰竭症状及不良临床结局^[17]。后续的长期随访进一步支持该方案可降低复合终点事件(包括死亡、心脏移植和心力衰竭再入院)发生率,并提升无移植生存率^[18]。然而,免疫抑制治疗的疗效高度依赖于严格的患者筛选,必须在排除持续病毒感染的前提下,针对炎症机制主导(如 HLA 显著上调)的患者实施^[19, 20]。

值得关注的是,我们团队近期发布的 HYPIC 试验探讨了羟氯喹联合泼尼松龙在暴发性心肌炎后 CI-CMP 治疗中的应用^[21]。羟氯喹作为杂环芳香化合物喹啉的衍生物,已在临床使用超过 60 年^[22]。该药物最初作为抗疟药开发,其后偶然发现其具有免疫调节作用,遂被广泛应用于系统性红斑狼疮和

类风湿关节炎等风湿性疾病的治疗^[23]。除免疫调节外,羟氯喹还具有抗病毒、调节代谢、保护心血管、抗肿瘤及抗血栓等多重药理效应^[24]。其在免疫系统中的作用机制已较为明确,包括抑制 Toll 样受体信号通路、调节淋巴细胞受体功能、干扰溶酶体酸化和抗原提呈过程、稳定 DNA 以及减少巨噬细胞释放促炎细胞因子^[25]。我们团队通过基础研究进一步发现,在自身免疫性心肌炎小鼠模型中,羟氯喹可通过抑制转录因子 YY1,降低巨噬细胞中趋化因子 C-X-C-基元配体 16 (CXC chemokine ligand 16, CXCL16) 表达,减少辅助性 T 细胞 17 (T helper 17 cell, Th17) 细胞和自然杀伤 T (natural killer T, NKT) 细胞向心肌组织的趋化,显著改善心功能及减轻心肌炎症损伤^[26]。而 HYPIC 研究这项多中心随机对照试验显示,与泼尼松龙单药治疗比较,羟氯喹联合治疗可显著降低 CI-CMP 患者复合终点事件(包括心血管死亡、心脏移植、心力衰竭或心肌炎再住院、永久起搏器/植入型心律转复除颤器植入)的发生风险,并明显改善左室射血分数、左室内径及心肌损伤标志物(肌钙蛋白、氨基末端脑利钠肽前体)水平^[21]。Olink 蛋白质组学分析提示,联合治疗组中多种炎症相关蛋白水平显著下降,进一步证实羟氯喹通过多靶点发挥抗炎及免疫调节作用。此外,2 组不良事件发生率相近,表明联合治疗安全性良好,耐受性可控^[21]。

尽管 CI-CMP 的免疫治疗取得显著进展,但仍面临诸多挑战。首先,约 12% 病毒阴性患者对免疫抑制反应不佳,提示存在未检测到的病毒感染或其他免疫机制。其次,遗传背景在 CI-CMP 中的作用日益凸显,某些遗传性心肌病可表现出炎症表型,易被误诊为单纯炎症性疾病而接受无效甚至有害的免疫抑制治疗。因此,对疑似具有遗传背景的 CI-CMP 患者应积极进行基因检测,尤其对于具有家族史或临床表现不典型者。当前的影像学方法对于持续低度炎症的 CI-CMP 患者的预测价值有限,且无法检测心肌炎症的潜在病因,为精准诊断和治疗带来了挑战,还需要研究观察并探索新的诊断标志和治疗方法。

未来研究应致力于解决以下关键问题:①加强流行病学的研究,确定急性心肌炎向 CI-CMP 转变的实际发生率;②深入研究 CI-CMP 的免疫病理机制,探索从急性心肌炎向 CI-CMP 转变的相关因素,区分清除病原体的有益免疫反应、导致组织损伤的过度免疫反应和自身免疫反应;③开发新型生物标

志物(如自身抗体、免疫细胞亚群及细胞因子谱),以实现更精准的患者风险分层;④深入研究遗传因素如何影响患者对免疫介导疾病的易感性,包括 HLA 基因分型在疾病管理中的作用;⑤改进基于 EMB 的诊断方法并开发非侵入性诊断技术(如多模态影像),提高诊断的准确性和可及性;⑥借助人工智能开发临床诊断和预测工具,针对不同患者群体进行前瞻性注册研究,旨在识别罹患 CI-CMP 的低风险患者和高风险患者;⑦进行大规模的多中心、前瞻性、随机对照试验,进一步评估免羟氯喹等免疫调节方案对 CI-CMP 患者的治疗效果;⑧探索肠道菌群调节、靶向细胞因子疗法(如抗白介素-1、白介素-6 治疗)等新治疗策略。

CI-CMP 是一种由持续心肌炎症驱动而进展为持续心功能不全的慢性炎症性心血管疾病。其管理需融合临床、影像、组织病理学及分子生物学证据,进行个体化分层治疗。病毒阴性患者可能受益于免疫抑制治疗,而羟氯喹与糖皮质激素的联合方案为暴发性心肌炎后 CI-CMP 患者提供了新的治疗选择。未来应开展多中心前瞻性研究,整合遗传学、免疫表型及多组学数据,构建精准风险预测模型,并通过随机试验优化治疗策略与时机,最终改善 CI-CMP 患者的长期预后。

参考文献

- Schulz-Menger J, Collini V, Gröschel J, et al. 2025 ESC Guidelines for the management of myocarditis and pericarditis [J]. Eur Heart J, 2025, 46 (40): 3952-4041.
- Ammirati E, Frigerio M, Adler ED, et al. Management of acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy: an expert consensus document [J]. Circ Heart Fail, 2020, 13 (11): e007405.
- Tschöpe C, Ammirati E, Bozkurt B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18 (3): 169-193.
- Ammirati E, Buono A, Moroni F, et al. State-of-the-Art of endomyocardial biopsy on acute myocarditis and chronic inflammatory cardiomyopathy [J]. Curr Cardiol Rep, 2022, 24 (5): 597-609.
- Merlo M, Ammirati E, Gentile P, et al. Persistent left ventricular dysfunction after acute lymphocytic myocarditis: frequency and predictors [J]. PLoS One, 2019, 14 (3): e0214616.
- 蒋建刚, 刘超, 崔广林, 等. 暴发性心肌炎患者的长期预后及心功能受损的危险因素分析 [J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50 (3): 263-269.
- Neupane B, Zhou Q, Gawaz M, et al. Personalized medicine in inflammatory cardiomyopathy [J]. Per Med, 2018, 15 (2): 127-136.
- Pollack A, Kontorovich AR, Fuster V, et al. Viral myocarditis—diagnosis treatment options and current controversies [J]. Nat Rev Cardiol,

- 2015,12(11):670-680.
- 9 Nappi F. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy in dilated heart failure[J]. *Viruses*,2025,17(4):484-525.
- 10 Trachtenberg BH, Hare JM. Inflammatory cardiomyopathic syndromes [J]. *Circ Res*,2017,121(7):803-818.
- 11 Scheel PJ 3rd, Cartella I, Murray B, et al. Role of genetics in inflammatory cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*,2024,400:131777.
- 12 Maisch B, Pankuweit S. Inflammatory dilated cardiomyopathy: etiology and clinical management[J]. *Herz*,2020,45(3):221-229.
- 13 蒋建刚,汪璐芸,陈琛,等. 中国成人暴发性心肌炎诊断和治疗指南解读[J]. *内科急危重症杂志*,2024,30(2):109-116.
- 14 Gilotra NA, Ammirati E. Emerging concepts in inflammatory cardiomyopathy[J]. *Int J Cardiol*,2024,406:132058.
- 15 曹岩岩,汪璐芸,苗琨,等. 暴发性心肌炎患者降钙素原及细胞因子水平增高[J]. *内科急危重症杂志*,2023,29(6):455-458,464.
- 16 Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, et al. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults [J]. *Circ Res*,2019,124(11):1568-1583.
- 17 Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study[J]. *Eur Heart J*,2009,30(16):1995-2002.
- 18 Chimenti C, Russo MA, Frustaci A. Immunosuppressive therapy in virus-negative inflammatory cardiomyopathy: 20-year follow-up of the TIMIC trial[J]. *Eur Heart J*,2022,43(36):3463-3473.
- 19 Merken J, Hazebroek M, Van Paassen P, et al. Immunosuppressive therapy improves both short- and long-term prognosis in patients with virus-negative nonfulminant inflammatory cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*,2018,11(2):e004228.
- 20 Escher F, Kühl U, Lassner D, et al. Long-term outcome of patients with virus-negative chronic myocarditis or inflammatory cardiomyopathy after immunosuppressive therapy[J]. *Clin Res Cardiol*,2016,105(12):1011-1020.
- 21 He W, Cui G, Chen J, et al. The efficacy and safety of hydroxychloroquine in patients with chronic inflammatory cardiomyopathy: a multicenter randomized study (HYPIC trial) [J]. *BMC Med*,2025,23(1):467.
- 22 Martinez GP, Zabaleta ME, Di Giulio C, et al. The role of chloroquine and hydroxychloroquine in immune regulation and diseases[J]. *Curr Pharm Des*,2020,26(35):4467-4485.
- 23 Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine[J]. *Lancet*,1951,2(6687):755-758.
- 24 Rainsford KD, Parke AL, Clifford-Rashotte M, et al. Therapy and pharmacological properties of hydroxychloroquine and chloroquine in treatment of systemic lupus erythematosus, rheumatoid arthritis and related diseases[J]. *Inflammopharmacology*,2015,23(5):231-269.
- 25 Schrezenmeier E, Dörner T. Mechanisms of action of hydroxychloroquine and chloroquine: implications for rheumatology [J]. *Nat Rev Rheumatol*,2020,16(3):155-166.
- 26 Xuan Y, Gao X, Wang J, et al. Hydroxychloroquine cures autoimmune myocarditis by inhibiting the innate immune system via the C-X-C motif chemokine ligand 16 and C-X-C motif receptor 6 axis between macrophages and T cells[J]. *Br J Pharmacol*,2025,182(15):3649-3668.

(2025-09-20 收稿)

欢迎订阅 2026 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准,中华人民共和国教育部主管,华中科技大学同济医学院主办,同济医院承办。1997 年被清华全文期刊数据库收录,2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录,2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升态势,表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结,以及紧密结合临床的基础研究,国内外重症监护(ICU)新进展等。设有:专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起,开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊,大 16 开,104 页。国际刊号:ISSN1007-1042,国内统一刊号:CN42-1394/R。每册 12 元,全年 6 期 72 元,热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式:全国各地邮局,邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址:武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码:430030 电话:027-69378378

E-mail:nkjjwzzzz@163.com 网址:http://nkjjwzzzz.chmed.net