

# 活检证实病毒性心肌炎的治疗策略及预后

陈文浩<sup>1</sup> 张焕基<sup>2</sup> 郭攸胜<sup>2</sup> 张东辉<sup>2</sup>

(1. 广东医科大学研究生院, 广东 湛江 524023; 2. 中山大学附属第八医院心血管中心, 广东 深圳 518033)

**【摘要】**随着心内膜心肌活检技术的推广, 研究发现部分心肌疾病会引起非缺血性心力衰竭, 而其中以心肌炎、扩张型心肌病最为常见。心肌疾病的预后受到各种因子的影响, 如左室射血分数、纽约心功能分级、肾小球滤过率、QT 间期、病毒等。根据心肌病原学的检测结果选择特异性的治疗方案可能对预后有着重要的影响。现主要阐述在经心内膜心肌活检证实病毒性心肌炎的治疗策略及预后。

**【关键词】**心内膜心肌活检; 心肌炎; 病毒; 预后

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2019.05.037

## Treatment Strategy and Prognosis of Viral Myocarditis Confirmed by Biopsy

CHEN Wenhao<sup>1</sup>, ZHANG Huanji<sup>2</sup>, GUO Yousheng<sup>2</sup>, ZHANG Donghui<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Guangdong Medical University, Zhanjiang 524023, Guangdong, China; 2. Cardiovascular Center, The Eighth Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Shenzhen 518033, Guangdong, China)

**【Abstract】**With the promotion of endomyocardial biopsy, some non-ischemic heart failures have been found to be associated with myocardial disease which myocarditis and dilated cardiomyopathy are the most common. The prognosis of myocardial disease is affected by various factors, such as left ventricular ejection fraction, New York Heart Association, glomerular filtration rate, QT interval, virus, etc. Selecting a specific treatment plan based on the results of cardiomyopathy may have an important impact on prognosis. This article mainly describes the treatment strategy and prognosis of viral myocarditis confirmed by endomyocardial biopsy.

**【Key words】**Endomyocardial biopsy; Myocarditis; Virus; Prognosis

### 1 前言

心肌炎是由任何类型的心肌损伤后, 免疫活性细胞浸润心肌引起的炎性疾病。在国外近 30% 的病例中, 心肌炎可能会进展到扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM), 占成人患者中所有非缺血性 DCM 的 9% ~ 16%<sup>[1]</sup>; 12% ~ 17% 的成人因为心肌炎导致心力衰竭, 死亡率约为每 10 万人 8.4 例<sup>[2]</sup>。中国心肌炎的流行病学目前尚不清楚; DCM 的调查相对较多, 王志民等<sup>[3]</sup>报道了 2002 年在中国抽样调查 9 个地区人群共 8 080 例, 其中 DCM 患病率为 19/10 万。在病毒性心肌炎中, 病原体在时间及地域分布上不尽相同, 现检查手段仍以心内膜心肌活检 (endomyocardial biopsy, EMB) 为金标准。目前针对心

肌炎的治疗主要以生命支持为主, 针对病毒性心肌炎的抗病毒、注射免疫球蛋白等特异性治疗, 其长期疗效仍有争议, 有待进行更多大型研究去观察。病毒是心肌炎预后的预测因子之一, 但与病毒阴性的患者相比, 其是否会导致更差的临床结局, 尚无定论; 现对最近病毒性心肌炎的治疗策略进行阐述, 并汇总了心肌组织活检病毒阳性与阴性有关预后的队列研究。

### 2 病原学

在病毒检测技术从原来的分子杂交技术到现在高灵敏的聚合酶链式反应 (polymerase chain reaction, PCR), 越来越多病毒在心肌组织中被发现, 病毒感染正是发达国家最常见的原因。从 20 世纪 50 年代到 20 世纪 90 年代, 心肌中最常见的病毒是柯萨奇病

毒<sup>[4]</sup>。在 20 世纪 90 年代后期,腺病毒是 EMB 中最常检测到的病毒,而近期发现的常见的病毒是微小病毒 B19 (B19V) 和人疱疹病毒 6 (HHV6)。在亚洲地区,如日本,丙型肝炎病毒是心肌炎和 DCM 的常见原因,而中美洲和南美洲报道了原生动物克氏锥虫是主要病因。在非洲,艾滋病毒通常与心肌炎和 DCM 有关,尽管也可能同时存在其他病毒的感染<sup>[2]</sup>。

### 3 诊断

欧洲心脏病学会 (ESC) 最近的立场声明,建议在无明显冠状动脉疾病 (狭窄  $\geq 50\%$ ) 或其他疾病解释临床症状的情况下,至少有五种常见临床表现之一和/或某些诊断检测呈阳性的患者应被视为患有“临床疑似心肌炎”<sup>[1]</sup>。诊断流程如图 1 所示。虽然 EMB 容易因取样误差而出现假阴性结果,但仍是迄今为止诊断心肌炎的金标准。通过 EMB 获取心肌组织,进行组织学、免疫组织化学可以定量和鉴定免疫细胞浸润及病毒 RNA 和 DNA 存在的证据。血清学在临床中应用假阳性率高,尽管血清中病毒 IgM 阳性,但并不代表心肌中存在病毒感染;同样,病理诊断对于无创影像学检查,这也是 EMB 最大的优势。北京协和医院在 2010 年报道了 53 例不明原因心肌病 EMB 诊断价值的分析,通过 EMB 最后确诊的有 24 例 (45%),过程中无严重并发症发生,提示 EMB 是一项安全且有重要价值的检查<sup>[5]</sup>。近年来发现通过三维电解剖标测及心脏磁共振成像指导减少采样误差,可提高传统 EMB 方法的灵敏度和特异性以更深入了解局部的病理变化<sup>[6]</sup>。

### 4 治疗

心肌病毒感染被认为是暴发性心肌炎的始动因素,在进行保守治疗时,如有心源性休克或 3 个月内无心功能恢复的患者,应进行 EMB 排除心肌病毒是否持续存在。一项针对 17 例高病毒复制量的 B19V 和慢性 DCM 患者的小型试验研究发现静脉注射免疫球蛋白改善了左室射血分数 (LVEF) 和 NYHA 心功能分级;Kühl 的团队在 172 例患者中进行 EMB,发现四种常见的心脏病毒中,至少有一种病毒持续存在与较差的 LVEF 相关,根除病毒后 LVEF 可增加近 8%,验证了抗病毒治疗的可行性<sup>[7-8]</sup>。汪道文教授团队也在心肌炎领域做了大量的工作,尤其在暴发性心肌炎的方向摸索出一套治疗方案,明显提高了救治成功率;其主要以生命支持为基础,及早地给予抗病毒 (神经氨酸酶抑制剂、鸟苷酸类似物、干扰素等) 和在免疫损伤阶段及时足量的免疫调节 (糖皮质激素、免疫球蛋白等),同时亦指出应避免在病毒复制及病毒损伤阶段使用免疫抑制剂以免加重病情<sup>[9]</sup>。

抗心肌抗体与病毒性心肌炎转向 DCM 的过程密切相关,华中科技大学同济医学院的团队就此对中国 DCM 患者进行了 meta 分析,共纳入了 37 个研究,认为抗 ANT 抗体、抗 M2R 抗体、抗  $\beta 1$ -AR 抗体、抗 MHC 抗体、抗  $Ca^{2+}$  通道抗体这五种抗心肌抗体对早期辅助诊断 DCM 有重要价值<sup>[10]</sup>;近期发布的中国 DCM 诊断与治疗指南中亦创新提出了免疫性 DCM 这一分类,常见于病毒性心肌炎演变所致,早期予免疫调节的药物有利于提高此类患者的生存质量<sup>[11]</sup>。

然而,对于心肌炎患者,免疫抑制治疗的作用可能仍不明确,四川大学循证医学中心曾对免疫抑制 (包括泼尼松、硫唑嘌呤、环孢菌素、注射免疫球蛋白、干扰素- $\alpha$  和胸腺激素) 治疗心肌炎的 RCT 研究进行荟萃分析,共纳入 9 篇 RCT,结果认为免疫抑制治疗可显著改善 LVEF,可能有助于降低心肌炎患者的左室舒张末期容积,但死亡率或心脏移植率未降低<sup>[12]</sup>。

### 5 预后

目前病毒对心肌炎预后的影响尚不明朗,在 Embase、Pubmed、Cochrane Library 数据库进行检索,通过阅读标题、摘要及全文筛选出其中符合年龄  $> 18$  岁、疑似心肌炎或 DCM、接受 EMB 等条件的队列研究共有 13 个,包括了 1 391 例患者 (见表 1)。所有研究均为经活检证实心肌炎或心肌病并进行了病毒基因检测的队列研究,主要终点为全因死亡、心脏移植、恶性心律失常或心力衰竭导致再住院;其中共有 5 个队列研究的结局有差异,其中 4 个为病毒阳性的预后更差,1 个为阳性的预后更好。

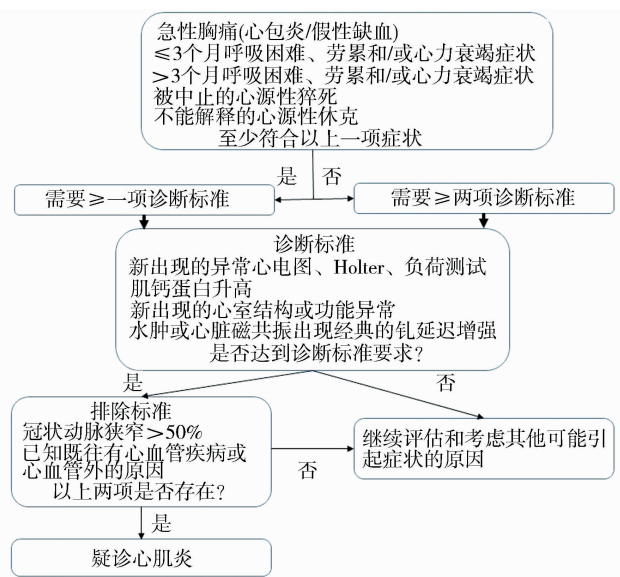


图 1 欧洲心脏病学会心肌、心包疾病工作组推荐的疑诊心肌炎的诊断流程

表 1 EMB 病毒阳性与阴性对预后影响的队列研究

| 研究名称                                     | 研究时间        | 随访<br>时间(月)   | 分组                          | 平均<br>年龄(岁)   | 初步诊断   | 病毒   | 检测方法                                    | 研究终点                                   | 结局            |
|--|-------------|---------------|-----------------------------|---------------|--------|--|---|--|---------------|
| Why HJF,<br>et al. 1994                  | 1985 – 1989 | 11 ~ 50       | Virus + :40<br>Virus - :76  | 44. 9         | MC/DCM | EV   | molecular<br>hybridization <sup>a</sup> | 死亡或<br>心脏移植                            | 病毒阳性的<br>预后更差 |
| FigullaHR,<br>et al. 1995                | 1987 – 1992 | 25. 8 ± 13. 7 | Virus + :20<br>Virus - :57  | 48. 2         | IDCM   | EV   | Situ<br>hybridization <sup>b</sup>      | 死亡或<br>心脏移植                            | 病毒阳性<br>预后更好  |
| Fujioka S<br>et al. 2000                 | 1997 – 1998 | 6 ~ 12        | Virus + :9<br>Virus - :17   | 49 ± 18       | IDCM   | EV   | PCR                                     | 死亡                                     | 病毒阳性的<br>预后更差 |
| Frustaci A,<br>et al. 2003               | 1997 – 2000 | 6 ~ 12        | Virus + :20<br>Virus - :21  | 42. 9 ± 13. 5 | MC     | HCV/EV/<br>HHV6/<br>PVB19/<br>ADV/<br>EBV/1NFA               | PCR                                     | 死亡或<br>心脏移植                            | 病毒阳性的<br>预后更差 |
| Kawai K,<br>et al. 2005                  | 1993 – 200  | 72 ± 41       | Virus + :12<br>Virus - :105 | 53 ± 13       | DCM    | HCV  | PCR                                     | 死亡或<br>心脏移植                            | 生存率<br>无差异    |
| Caforio ALP,<br>et al. 2007              | 1992 – 2005 | 10 ~ 54       | Virus + :31<br>Virus - :89  | 36 ± 18       | MC     | HCV/EV/<br>PVB19/<br>ADV/<br>EBV/HSV/<br>CMV/<br>MUMPS       | PCR                                     | 死亡或<br>心脏移植                            | 病毒阳性的<br>预后更差 |
| Kindermann L,<br>et al. 2008             | 1994 – 2007 | 59 ± 42       | Virus + :79<br>Virus - :101 | 42 ± 15       | MC     | EV/<br>PVB19/<br>ADV/<br>EBVHHV6                             | PCR                                     | 心血管<br>相关死亡                            | 生存率<br>无差异    |
| Zrneu CS,<br>et al. 2013                 | 2004 – 2011 | 3 ~ 36        | Virus + :75<br>Virus - :152 | 53. 9 ± 15    | CHF    | EV/<br>PVB19/<br>ADV/<br>EBV/<br>HHV6                        | PCR                                     | 全因死亡<br>心脏移植/<br>心律失常、<br>心力衰竭<br>导致住院 | 生存率<br>无差异    |
| Nowalany-<br>Kozielska E,<br>et al. 2016 | 2004 – 2007 | 10. 8 ~ 61. 2 | Virus + :32<br>Virus - :10  | 44. 9 ± 10. 7 | DCM    | HCV/<br>CVB/<br>PVB19/<br>CMV                                | PCR                                     | 全因死亡/<br>心脏移植/<br>需外科干<br>预的心力<br>衰竭   | 生存率<br>无差异    |
| Tebbe U,<br>et al. 2016                  | 2003 – 2013 | 120           | Virus + :17<br>Virus - :40  | 54            | CM     | HCV/EV/<br>HHV6/<br>PVB19/<br>ADV/EBV/<br>1NFA、B/<br>HSV/VZV | PCR                                     | 死亡                                     | 生存率<br>无差异    |
| Karatolios K,<br>et al. 2017             | 2004 – 2008 | 58. 2 ± 19. 8 | Virus + :16<br>Virus - :39  | 51. 1 ± 11. 6 | DCM    | PVB19/<br>CMV/HSV  | PCR                                     | 全因死亡<br>心脏移植/<br>心律失常、<br>心力衰竭<br>导致住院 | 生存率<br>无差异    |

续表

| 研究名称                          | 研究时间      | 随访<br>时间(月) | 分组                           | 平均<br>年龄(岁) | 初步诊断   | 病毒               | 检测方法           | 研究终点          | 结局         |
|-------------------------------|-----------|-------------|------------------------------|-------------|--------|------------------|----------------|---------------|------------|
| Karatolios K,<br>et al. 2017  | 1997-2008 | 120         | Virus + :167<br>Virus - :126 | 47.7 ± 12.6 | DCM/MC | PVB19/<br>EV/ADV | PCR/<br>RT-PCR | 全因死亡/<br>心脏移植 | 生存率<br>无差异 |
| Hjalmarsson<br>C, et al. 2018 | —         | 112 ± 57    | Virus + :29<br>Virus - :11   | 47 ± 12     | IDCM   | PVB19            | PCR            | 死亡/心脏<br>移植   | 生存率<br>无差异 |

注:a:分子杂交技术;b:原位杂交技术;MC:心肌炎;CHF:充血性心力衰竭;CM:心肌病;DCM/iDCM:扩张型心肌病/特发性扩张型心肌病;VZV:水痘-带状疱疹病毒;MUMPS:腮腺炎病毒;HSV:单纯疱疹病毒;EBV:EB病毒;HHV6:人类疱疹病毒6;ADV:腺病毒;INF:流感病毒;CMV:巨细胞病毒;HCV:丙型肝炎病毒;RT-PCR:逆转录PCR。

Why 等<sup>[13]</sup> 在一项纳入了 120 例心肌炎/DCM 患者的研究中随访了 50 个月,未给予特异性治疗,其中 13 例患者达到研究终点,到研究结束时重复活检发现有 4 例从阳性转阴,活动性的炎症在病毒阳性组中更加常见,认为病毒阳性患者预后更差( $P = 0.02$ )。Figulla 等的研究招募了 80 例左心功能不全的患者,排除了其中 3 个诊断为心肌炎的病例,虽然同样在心肌组织中发现了病毒阳性组有更多的炎性浸润,但阴性组的心脏结构性破坏却比阳性组更严重,随访至研究结束时出现与先前研究相反的结局,即病毒阳性组的预后更好。他们认为可能与肠道病毒阳性有特异性的治疗相关,其中 4 例左心功能不全的患者,有 3 例在使用干扰素后左心室体积较前有统计学意义的缩小,且功能得到改善。除了治疗上的不同,Stille-Siegener 等<sup>[14]</sup> 得出与 Why 团队的研究完全相反的结论,可能是因为人群中未纳入心肌炎的病例以及病毒检测方法的不同。

Frustaci 等回顾性分析了 41 例活动性心肌炎对传统抗心力衰竭治疗无效的病例,在后续的治疗使用了 6 个月的泼尼松和硫唑嘌呤并将其分为治疗应答组(21 例)和无应答组(20 例);结果发现无应答组中病毒阳性有 17 例(85%),但未检测到心肌自身抗体,在随访 6 个月后 8 例(均为病毒阳性)达到研究终点;应答组里 21 例中有 3 例心肌检测到病毒,而心肌自身抗体有 19 例为阳性,无死亡或心脏移植的病例。Fujioka 等<sup>[15]</sup> 在日本共研究了 26 例考虑诊断为特发性扩张型心肌病的病例,经心肌组织中肠道病毒 PCR 结果分为阳性(9 例)及阴性(17 例),两组队列的基线数据无统计学差异,随访 6 个月后阳性组 6 例达到研究终点,1 年后阴性组 4 例达到终点,结果提示阳性组的预后更差( $P = 0.0425$ )。Fujioka 及 Frustaci 团队首次利用 PCR 技术评价心肌组织中病毒对预后的影响,但是纳入研究的病例数较少,随访时间均在 1 年以内,最后得

出心肌病毒阳性与不良预后相关的结论,需要扩大样本量才更具有说服力。

Caforio 等<sup>[16]</sup> 在 2007 年报道了 120 例经 EMB 证实心肌炎的病例,在进行了 54 个月的随访后对病毒 PCR 阳性进行单变量分析,发现阳性与不良预后显著相关( $P = 0.02$ )。余下 8 项研究均得出病毒阳性与阴性两组的生存率无统计学差异的结论,但其中一部分研究失访人数偏大,且包含了心脏淀粉样变、巨细胞性心肌炎等预后极差的病例,可能会对预后的判定造成干扰。国外的研究大部分仅对 B19V、肠道病毒、丙型肝炎病毒与 HHV6 相关的心肌炎做了一定数量的分析,病毒其他分型是否影响预后现在尚不清楚。

在国内,EMB 在患者中接受度普遍较低,且此项技术门槛高,较难推广,主要被用于研究心脏移植后的排斥反应,陈瑞珍等<sup>[17]</sup> 2002 年对 12 个因 DCM 接受移植的受体心脏进行病毒基因检测,随访 1 年发现病毒阳性的更容易出现冠状动脉狭窄,与国外的报道相似<sup>[18]</sup>;而将心肌炎患者分病毒阳性组及阴性组进行随访研究鲜有报道。

综合国内外的研究结果,与腺病毒/肠道病毒相比,HHV6 和 B19V 在心肌中的预后似乎更好;心脏损害是否严重主要取决于炎症反应的程度,这也与通过给予免疫抑制剂可改善心功能的治疗相吻合。B19V 既可在不明原因心力衰竭患者的心肌组织中被检测到,也可在健康人的心脏和许多其他器官中被发现,包括肝、肺、皮肤和脑。因此,B19V 在心肌炎和 DCM 发展中的病因学作用仍不清楚,可能更像是“旁观者”而不是致病因子。目前认为只有高 B19V-DNA 复制量与心肌炎相关<sup>[19]</sup>。抗病毒治疗可通过抑制病毒转录活动来改善心力衰竭,而心肌中病毒的持续存在有可能是心室功能障碍的重要预测指标<sup>[20]</sup>。

## 6 结论

病毒性心肌炎仍然是现代心脏病学的一个主要

挑战,需要探索既能有足够的抗病毒能力同时又能减轻炎症、免疫反应的治疗策略。基于 EMB 的组织学、免疫学和分子生物学,是建立病毒性心肌炎准确诊断和改善患者临床管理的先决条件,目前尚不能被任何非侵入性临床分析所取代。总而言之,目前并无足够证据可以认定心肌病毒阳性在心肌炎患者中可以导致更差的生存率,可能是因为 EMB 的假阴性结果、病毒感染处于非活动期或病毒自发清除等情况未能发现。虽然当心肌中病毒清除,或予免疫抑制治疗后,LVEF、左室舒张末期内径可较前有明显的恢复,但这是治疗后炎症减退所致抑或是抗病毒所致,尚需进行更多临床研究去观察。

## 参 考 文 献

- [1] Caforio ALP, 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.
- [2] Cooper LT, Keren A, Sliwa K, et al. The global burden of myocarditis: part 1: a systematic literature review for the global burden of diseases, injuries, and risk factors 2010 study[J]. *Glob Heart*, 2014, 9(1): 121-129.
- [3] 王志民,邹玉宝,宋雷,等. 超声心动图检查调查 8 080 例成人肥厚型心肌病患者率[J]. *中华心血管病杂志*, 2004, 32(12): 39-43.
- [4] Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(21): 2616-2625.
- [5] Tian Z, Zeng Y, Cheng KA, et al. Importance of endomyocardial biopsy in unexplained cardiomyopathy in China: a report of 53 consecutive patients[J]. *Chin Med J*, 2010, 123(7): 864-870.
- [6] Pieroni M, Dello Russo A, Marzo F, et al. High prevalence of myocarditis mimicking arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy differential diagnosis by electroanatomic mapping-guided endomyocardial biopsy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 53(8): 681-689.

- [7] Kühl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction[J]. *Circulation*, 2005, 111(7): 887-893.
- [8] Dennert R, Velthuis S, Schalla S, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for patients with idiopathic cardiomyopathy and endomyocardial biopsy-proven high PVB19 viral load[J]. *Antivir Ther*, 2010, 15(2): 193-201.
- [9] 中华医学会心血管病学分会精准医学学组. 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, 9(45): 742-752.
- [10] 谷晓莹,余森,廖玉华,等. 抗心肌抗体对中国扩张型心脏病诊断价值的 Meta 分析[J]. *临床心血管病杂志*, 2016, 32(10): 1030-1038.
- [11] 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.
- [12] Lu C, Qin F, Yan Y, et al. Immunosuppressive treatment for myocarditis: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2016, 17(8): 631-637.
- [13] Why HJF, Meany BT, Richardson PJ, et al. Clinical and prognostic significance of detection of enteroviral RNA in the myocardium of patients with myocarditis or dilated cardiomyopathy[J]. *Circulation*, 1994, 89(6): 2582-2589.
- [14] Stille-Siegener M, Heim A, Figulla HR. Subclassification of dilated cardiomyopathy and interferon treatment[J]. *Eur Heart J*, 1995, 16 Suppl O: 147-149.
- [15] Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(6): 1920-1926.
- [16] Caforio ALP, Calabrese F, Angelini A, et al. A prospective study of biopsy-proven myocarditis: prognostic relevance of clinical and aetiopathogenetic features at diagnosis[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(11): 1326-1333.
- [17] 陈瑞珍,郭棋,王齐冰,等. 扩张型心肌病移植心脏的病毒基因检测及其随访观察[J]. *复旦学报(医学版)*, 2002, 29(2): 113-115.
- [18] Shirali GS, Ni J, Chinnock RE, et al. Association of viral genome with graft loss in children after cardiac transplantation[J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(20): 1498-1503.
- [19] Bock CT, Klingel K, Kandolf R. Human parvovirus B19-associated myocarditis[J]. *N Engl J Med*, 2010, 362(13): 1248-1249.
- [20] Kühl U, Pauschinger M, Seeborg B, et al. Viral persistence in the myocardium is associated with progressive cardiac dysfunction[J]. *Circulation*, 2005, 112(13): 1965-1970.

收稿日期:2019-01-14