

炎症性心肌病的机制及治疗进展

朱煜欣 王天博 刘晓翰 张悦 何韵 黄刚 徐俊波

(西南交通大学附属医院 成都市第三人民医院心血管内科 成都市心血管病研究所, 四川 成都 610031)

【摘要】 心肌炎及炎症相关的心肌损伤可导致心力衰竭,其病因具有异质性,可由病毒等微生物感染或由有毒物质、全身免疫介导等引起。炎症性心肌病的病理特征是心肌炎症细胞浸润,多种炎症细胞在心肌损伤、修复和重构过程中发挥重要作用,影响到炎症性心肌病的预后。现对炎症性心肌病的机制和治疗的现有研究证据做一综述。

【关键词】 心肌炎;炎症性心肌病;机制;治疗

【DOI】10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.04.007

Advances in the Pathogenesis and Treatment of Inflammatory Cardiomyopathy

ZHU Yuxin, WANG Tianbo, LIU Xiaohan, ZHANG Yue, HE Yun, HUANG Gang, XU Junbo

(Department of Cardiology, The Affiliated Hospital of Southwest Jiaotong University, The Third People's Hospital of Chengdu, Cardiovascular Disease Research Institute of Chengdu, Chengdu 610031, Sichuan, China)

【Abstract】 Heart failure can result from myocarditis and inflammation-related myocardial damage. The etiology of myocarditis and inflammatory cardiomyopathy is heterogeneous and can be caused by microbial infections such as viruses, toxic substances, systemic immune mediations, etc. The pathological feature of inflammatory cardiomyopathy is the infiltration of myocardial inflammatory cells, which play an important role in the process of myocardial injury, repair and remodeling, and affect the prognosis of inflammatory cardiomyopathy. The pathogenesis and treatment for myocarditis and inflammatory cardiomyopathy are reviewed in this article.

【Keywords】 Myocarditis; Inflammatory cardiomyopathy; Pathogenesis; Treatment

心肌炎是指由非缺血性病因引起的心肌炎症性病变,其组织学改变为炎症细胞在心肌间质内浸润,伴有心肌细胞变性和坏死,需通过组织病理学、免疫学和免疫组织化学确诊^[1]。世界卫生组织/世界心脏病联盟的专家共识将组织病理学表现为心肌炎同时有心功能不全者定义为炎症性心肌病^[2]。炎症性心肌病病因具有异质性,可由感染性或非感染性病原体引起^[3],尽管已对心肌炎及炎症性心肌病的发病机制进行广泛的研究,但临床上对发病机制的理解有限,并且因为心肌活检和心肌病理学检查等诊断手段尚未广泛开展,缺乏有效的治疗策略、临床诊疗方案尚不完善,部分心肌炎患者未能及时接受诊治,导致病情发展为炎症性心肌病,甚至导致心力衰竭等严重不良预后。本综述总结了炎症性心肌病发生和进展的机制以及治疗策略的现有证据,以期帮助临床医生了解疾病的发展过程并制定个性化的诊疗方案。

1 炎症性心肌病的机制

炎症性心脏病主要由病毒诱发,也可由多种感染性或非感染性病因引起,其他的感染性病原体包括细菌、支原体、衣原体等,非感染性因素包括药物不良反应、高敏反应、自身免疫性疾病和基因等^[4]。如引起心肌炎的病因未完全清除或清除后炎症反应持续存在,最终会发展为炎症性心肌病,如未得到有效的治疗则会进展为心力衰竭^[5]。

1.1 感染性心肌炎

病毒被广泛认为是心肌炎发病机制的关键因素^[3]。现有证据^[6]表明,人类细小病毒 B19 (human parvovirus B19, HPV B19) 具有嗜内皮细胞特性,是活动性心肌炎或扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 患者在心内膜心肌活检 (endomyocardial biopsy, EMB) 检查中最常发现的。其他常见的病毒包括:嗜心性病毒,如肠道病毒 [如柯萨奇病毒 (Coxsackie

基金项目:四川省卫生健康委员会科技项目 (23LCYJ044);四川省留学回国人员科技活动择优资助项目 (2021-11);成都市医学科研课题 (2021200, 2022392);成都市科技局项目 (2021-YF05-00935-SN, 2019-YF05-00523-SN);中央高校基本科研业务专项资金 (2682021ZTPY026, 2682022ZTPY029)

通信作者:黄刚, E-mail: huanggang@swjtu.edu.cn;徐俊波, E-mail: xujunbo2000@sina.com

virus, CV)] 和腺病毒; 疱疹病毒科的终生持续存在的嗜淋巴细胞病毒, 如人类疱疹病毒 6 型 (human herpes virus 6, HHV-6)、EB 病毒和巨细胞病毒; 可通过激活免疫系统间接引起心肌炎的病毒, 如丙型肝炎病毒、人类免疫缺陷病毒和流感病毒等。

病毒性心肌炎发病机制的大部分实验数据来自柯萨奇病毒 B3 (Coxsackie virus B3, CVB3) 感染的小鼠模型, 病毒多先感染心肌细胞, 随后在感染的心肌细胞中复制并最终导致细胞死亡。研究^[6]表明腺病毒和 CV 都通过柯萨奇病毒-腺病毒受体 (Coxsackie virus and adenovirus receptor, CAR) 感染心肌细胞。其他病毒诱发的心肌损伤背后的确切机制尚不清楚。对病毒性心肌炎病理生理学的了解主要来自对嗜心性病毒开展的小鼠实验, 心肌炎可分为 3 个时间段: 病毒通过跨膜受体进入心肌细胞, 伴发坏死、凋亡和先天免疫应答激活 (1~7 d); 病毒复制和获得性免疫应答激活, 伴发 T 细胞浸润和自身抗体 (1~4 周); 病毒清除或向 DCM 发展 (数月至数年)^[7]。感染后, 固有免疫反应被激活, 活化的固有免疫细胞和心脏细胞释放细胞因子、趋化因子等, 导致包括肥大细胞、中性粒细胞等的固有免疫细胞进一步活化和聚集到心脏^[8]。虽然心脏中固有免疫应答的激活会因其抗病毒作用而对宿主有益, 但固有免疫的过度或持续激活可导致心脏炎症加重和/或慢性炎症过程, 从而引发心肌破坏和重构, 最终导致心功能障碍^[5]。决定心肌炎症向慢性心室功能障碍转变的通路尚未被完全阐明。

在新型冠状病毒肺炎 (COVID-19) 背景下, 心脏损伤的机制可能是多方面的^[9], 不仅包括内皮炎或心肌炎, 还包括由于氧供需不匹配、微血管血栓、全身性过度炎症反应和心肌缺血引起的心肌损伤^[10]。

1.2 非感染性心肌炎

药物在心肌炎中的参与很复杂。2020 年 AHA 专家共识文件^[1]将由药物的直接细胞毒性作用引起的心肌炎定义为药物性心肌炎。然而, 这并不是药物参与心肌炎的唯一方式, 还包含超敏反应和更复杂的机制, 如疫苗诱导的心肌炎或与免疫检查点抑制剂 (immune checkpoint inhibitor, ICI) 相关的心肌炎。疫苗诱导的心肌炎通常是嗜酸性粒细胞性心肌炎。ICI 是一组单克隆抗体, 是晚期癌症的新疗法, 可通过抑制关键的免疫调节机制来增强宿主对癌细胞的免疫应答^[11], 可导致淋巴细胞浸润。心肌炎是 ICI 引起的一种严重并发症, 病死率很高, 最常发生于接受治疗的最初 12 周内, 少数迟发病例可能发生于 20 周后^[12]。心肌炎多由 CD8⁺ T 细胞对自身抗原 (如 α -肌球蛋白) 的免疫反应引起^[13]。

在许多自身免疫性心肌炎患者中, 免疫系统的促炎和抗炎活性的平衡被破坏使 T 细胞群缺乏平衡, 该疾病的确切触发因素和分子相互作用尚不清楚^[14]。

遗传特征也被认为易在发生自身反应性方面起作用。这些基因既包括与主要组织相容性复合体相关的基因, 也包括独立于主要组织相容性复合体的基因^[14]。

2 炎症性心肌病的治疗进展

2.1 药物和生物制剂

2.1.1 病毒阴性炎症性心肌病

根据对病毒阴性慢性炎症性心肌病患者 EMB 样本的研究^[15]表明, 使用泼尼松和硫唑嘌呤免疫抑制剂治疗可改善心功能。一项单中心观察性研究^[16]发现, 53% 对类固醇治疗无反应的炎症性心肌病患者 EMB 样本中有 CD20⁺ B 细胞。利妥昔单抗治疗改善了 6 例病毒阴性炎症性心肌病和 CD20⁺ B 细胞阳性 EMB 结果的患者的的心功能, 减轻了基线的心力衰竭症状和体征^[16]。病毒阴性或自身免疫性炎症性心肌病患者的替代治疗方案包括类固醇治疗联合吗替麦考酚酯^[17], 或免疫吸附联合随后进行的静脉注射免疫球蛋白 (intravenous immunoglobulin, IVIg) 治疗^[18]。免疫吸附-IVIg 治疗可改善 DCM 患者的心肌功能, 并减轻心肌炎症。免疫吸附的替代方案是静脉注射小的可溶性分子 (如肽), 这些分子可特异性地靶向中和针对 $\beta 1$ 肾上腺素能受体的自身抗体^[19]。

由于 ICI 相关心肌炎病死率很高, ESC 指南^[20]特别建议, 一旦诊断为可能的非暴发性或暴发性 ICI 相关心肌炎, 均应尽早启动甲强龙治疗, 糖皮质激素治疗是 ICI 相关心肌炎治疗的首选及核心方案, 早期、足量的糖皮质激素有助于改善心肌炎预后。若静脉注射甲强龙联合其他心脏治疗 3 d 后, 肌钙蛋白未见显著下降 (较峰值下降 > 50%) 和/或房室传导阻滞、室性心律失常或左心室功能障碍仍未持续改善, 则可诊断为糖皮质激素耐药性 ICI 相关心肌炎, 此时需考虑使用二线免疫抑制剂进行治疗。需注意的是, 目前免疫抑制剂治疗 ICI 相关心肌炎的证据尚缺乏, 因此治疗前建议行多学科诊疗模式讨论。根据病例报告^[21], 目前尚在研究的几种药物及措施, 包括吗替麦考酚酯、抗胸腺细胞球蛋白 (抗 CD3 抗体)、IVIg、托珠单抗、阿巴西普 (CTLA-4 激动剂)、阿仑单抗 (抗 CD52 抗体)、托法替尼及血浆置换等, 有望达到预期疗效。

总的来说, 对于特定形式的病毒阴性自身免疫性心肌炎, 如嗜酸性粒细胞性心肌炎、巨细胞性心肌炎和心脏结节病, 必须进行免疫抑制治疗。ICI 相关心肌炎的治疗关键是停用 ICI, 启动糖皮质激素。免疫抑

制治疗对于临床不稳定或未消退的淋巴细胞病毒阴性心肌炎和标准心力衰竭治疗难治的淋巴细胞病毒阴性心肌炎也是安全有效的。

2.1.2 病毒阳性炎症性心肌病

区分病毒诱导的活动性心肌炎(如由腺病毒或肠道病毒引起)和病毒相关心肌炎(如由疱疹病毒或 HPV B19 潜伏感染引起)很重要,这取决于病毒与炎症性心肌病发病机制之间的因果关系。迄今为止,针对急性病毒性心肌炎病毒感染的治疗效果尚未在随机临床试验中得到证实。II 期 BICC 试验研究 β 干扰素(interferon- β , IFN- β)免疫调节治疗对炎症性心肌病和心肌持续存在病毒(腺病毒、肠道病毒或 HPV B19)患者的病毒清除的影响^[22]。肠道病毒阳性心肌炎或腺病毒阳性心肌炎(经 EMB 评估)的试验参与者在 IFN- β 治疗后显示病毒清除,但 IFN- β 治疗与 HPV B19 阳性心肌炎患者的病毒 DNA 清除无关^[22]。抗病毒药物波卡帕韦和普列康那利以及 IVIg 治疗对感染肠道病毒性心肌炎的新生儿有效^[23]。在潜在感染 EB 病毒、巨细胞病毒或 HHV-6 的患者中,使用抗疱疹病毒药物是减少病毒拷贝数的一种选择^[24]。抗病毒药物和免疫抑制剂的组合是否可作为病毒阳性炎症性心肌病患者的选择,取决于疾病的阶段,并且需继续进行研究。

IVIg 常用于严重 HPV B19 病毒血症和发生临床并发症的患者。针对 HPV B19 感染的新抗病毒策略正在研究中^[25],包括合成核苷酸类似物西多福韦和布林西多福韦、类黄酮分子和羟基脲。国外共识^[26]建议,如在无心脏炎症的情况下,在心脏组织样本中检测到低 HPV B19 拷贝数,则无需进行治疗。小型观察性研究的证据表明,由于抗病毒药物替比夫定具有免疫调节特性,免疫抑制治疗对心肌中 HPV B19 的 DNA 负荷低和心脏炎症患者(CaPACITY 项目^[27])以及 HPV B19 RNA 阳性患者具有有益的效果。无论 EMB 样本中是否存在 HPV B19 或 HHV-6,免疫吸附-IVIg 治疗在改善病毒阳性炎症性心脏病患者的临床症状方面都是安全有效的^[28]。

人类免疫缺陷病毒相关心肌炎患者可使用抗逆转录病毒药物治疗^[28]。一篇病例报告^[29]指出对于丙型肝炎病毒相关心肌炎患者可尝试使用皮质类固醇治疗。对于 COVID-19 患者,有几种抗病毒治疗方案,包括防止病毒进入宿主细胞的药物(如氯喹、羟氯喹、甲磺酸卡莫司他和乌米诺韦),蛋白酶抑制剂(洛匹那韦-利托那韦和达芦那韦),RNA 聚合酶抑制剂(瑞德西韦)和抗细胞因子剂[如白细胞介素(interleukin, IL)-6 受体拮抗剂和 IL-1 β 抑制剂]^[30]。

2.2 暴发性心肌炎患者的机械辅助循环

对于因暴发性心肌炎引起心源性休克的患者,通常需使用肠外正性肌力药物和短期机械辅助循环(mechanical circulatory support, MCS)系统。不同的 MCS 装置对暂时性血流动力学稳定有效,并可作为暴发性心肌炎患者移植的桥梁,包括静脉-动脉体外膜肺氧合(veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, V-A ECMO)、主动脉内球囊反搏、经皮心室辅助装置(TandemHeart、ProtekDuo 和 Impella)。在常规临床实践中,MCS 装置的选择通常取决于它的可用性:是否仅左心室或右心室受损或二者都受到损害。患有右心室或双心室衰竭的患者通常采用机械装置进行治疗^[31],如:V-A ECMO、血管内主动脉导管、TandemHeart 和 ProtekDuo。对于主要左心室功能衰竭且右心室功能保留的患者,使用左心室 Impella (ECMELLA)可能是有利的^[32]。

2.3 新的治疗策略

抑制一个或多个免疫应答效应臂或促进免疫系统调节的治疗可能会使经指南指导的神经激素抑制剂治疗和血流动力学支持无应答的患者获益。探索性临床试验表明,心肌炎或炎症性心肌病患者可以差异性激活多种信号通路。通过采取系统化的方法进行个体化靶向治疗,这些治疗药物旨在使特定表型炎症性心肌病患者的毒性最小化以及恢复可能性最大化。

2.3.1 可溶性抗 CAR 抗体

使用与人 IgG 羧基端融合的工程可溶性 CAR 进行治疗,可减少病毒对宿主细胞的摄取,已证明其可限制 CVB3 诱发的小鼠急性和慢性心肌炎的发展^[33]。这种方法的效果仍需在人类身上进行评估。

2.3.2 抗 IL-1 β 抗体

病毒性心肌炎和自身免疫性心肌炎动物模型的研究^[34]结果支持 NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 炎症小体激活和随后产生的 IL-1 β 在心肌炎发病机制中的中心作用。在肠道病毒感染的不同阶段使用抗小鼠 IL-1 β 抗体治疗,可通过减少小鼠的心肌炎症、间质纤维化和不良的心脏重构,来防止慢性病毒性心肌炎的发展。可用于治疗的还有抗 IL-17 抗体。

2.3.3 细胞疗法

调节性 T 细胞(Tr 细胞)^[35]的临床应用是提高 Tr 细胞与辅助性 T 细胞 17 比率的替代方法。使用间充质基质细胞也已被证明可增加 Tr 细胞的数量,并在小鼠心肌炎模型中具有免疫调节和心脏保护作用^[36]。在 POSEIDON-DCM 试验^[37]中,同种异体间充质基质细胞治疗非缺血性 DCM 患者也是安全有效的,仅在未

携带 DCM 相关的致病基因变体的患者中观察到自体间充质基质细胞治疗对左室射血分数的显著改善,提示免疫调节的治疗效果。总之,这些发现表明细胞治疗在炎症性心肌病患者中具有潜在作用。

2.3.4 醛固酮拮抗剂

有证据^[38]表明,在持续性病毒性心肌炎小鼠模型中,使用依普利酮早期阻断盐皮质激素受体(从 CVB3 感染的急性期开始)具有多重效应作用,包括免疫调节、抗氧化和抗凋亡作用,并能防止不良心脏重构和功能障碍,而不影响心脏中的病毒载量。这一发现表明,依普利酮是一种理想的急性心肌炎和心力衰竭的治疗药物。不过,目前的指南并未考虑将醛固酮拮抗剂用于治疗急性心肌炎。

2.3.5 大麻二酚

已知大麻二酚具有抗氧化和抗炎特性。大麻二酚对心血管系统的影响可通过它对免疫过程的调节作用或通过大麻素受体和非大麻素受体发生的氧化还原平衡来实现^[39]。它可能在治疗不同的炎症性心脏病方面具有治疗潜力。

2.3.6 肠道微生物组的调节

越来越多的研究^[40]表明,肠道微生物组及其衍生代谢产物对心力衰竭相关的潜在炎症有促进作用。此外,肠道微生物组衍生的肌球蛋白模拟肽与炎症性心脏病有关。这些发现^[41]表明,微生物组及其衍生代谢产物的调节是炎症性心脏病的潜在预防和治疗策略。

3 小结与展望

即使在实验和临床研究方面取得进展,对心肌炎及炎症性心脏病患者的诊断、治疗仍然困难,临床上对于该疾病的潜在机制仍然只了解部分。目前的证据表明,心肌炎不仅在临床表现上具有异质性,而且在根据病因控制其发病机制的过程中也存在异质性,需彻底了解这些问题,针对不同病因患者实施个体化的治疗策略。

参考文献

- [1] 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.
- [2] Leone O, Veinot JP, Angelini A, et al. 2011 consensus statement on endomyocardial biopsy from the Association for European Cardiovascular Pathology and the Society for Cardiovascular Pathology [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2012, 21(4): 245-274.
- [3] Basso C. Myocarditis [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(16): 1488-1500.
- [4] Ammirati E, Veronesi G, Bottiroli M, et al. Update on acute myocarditis [J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(6): 370-379.
- [5] 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.
- [6] Schultheiss HP, Baumeier C, Aleshcheva G, et al. Viral myocarditis—From pathophysiology to treatment [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(22): 5240.
- [7] Kawai C. From myocarditis to cardiomyopathy: mechanisms of inflammation and cell death: learning from the past for the future [J]. *Circulation*, 1999, 99(8): 1091-1100.
- [8] 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.
- [9] Ozieranski K, Tyminska A, Jonik S, et al. Clinically suspected myocarditis in the course of severe acute respiratory syndrome novel coronavirus-2 infection: fact or fiction? [J]. *J Card Fail*, 2021, 27(1): 92-96.
- [10] Brociek E, Tyminska A, Giordani AS, et al. Myocarditis: etiology, pathogenesis, and their implications in clinical practice [J]. *Biology (Basel)*, 2023, 12(6): 874.
- [11] Tan S, Day D, Nicholls SJ, et al. Immune checkpoint inhibitor therapy in oncology: current uses and future directions: *JACC: CardioOncology* State-of-the-Art Review [J]. *JACC CardioOncol*, 2022, 4(5): 579-597.
- [12] Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events [J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(6): e002435.
- [13] Axelrod ML, Meijers WC, Screever EM, et al. T cells specific for α -myosin drive immunotherapy-related myocarditis [J]. *Nature*, 2022, 611(7937): 818-826.
- [14] Bruestle K, Hackner K, Kreye G, et al. Autoimmunity in acute myocarditis: how immunopathogenesis steers new directions for diagnosis and treatment [J]. *Curr Cardiol Rep*, 2020, 22(5): 28.
- [15] 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.
- [16] Tschöpe C, van Linthout S, Spillmann F, et al. Targeting CD20⁺ B-lymphocytes in inflammatory dilated cardiomyopathy with rituximab improves clinical course: a case series [J]. *Eur Heart J Case Rep*, 2019, 3(3): ytz131.
- [17] de Luca G, Campochiaro C, Sartorelli S, et al. Efficacy and safety of mycophenolate mofetil in patients with virus-negative lymphocytic myocarditis: a prospective cohort study [J]. *J Autoimmun*, 2020, 106: 102330.
- [18] Dandel M, Wallukat G, Englert A, et al. Long-term benefits of immunoadsorption in $\beta(1)$ -adrenoceptor autoantibody-positive transplant candidates with dilated cardiomyopathy [J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(12): 1374-1388.
- [19] Döngen HD, Dordevic A, Felix SB, et al. β_1 -adrenoreceptor autoantibodies in heart failure: physiology and therapeutic implications [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(1): e006155.
- [20] Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS) [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(41): 4229-4361.
- [21] Cautela J, Zerrouh S, Gaubert M, et al. Intensified immunosuppressive therapy in patients with immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis [J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001887.
- [22] Schultheiss HP, Piper C, Sowade O, et al. Betaferon in chronic viral cardiomyopathy (BICC) trial: effects of interferon- β treatment in patients with chronic viral cardiomyopathy [J]. *Clin Res Cardiol*, 2016, 105(9): 763-773.
- [23] Amdani SM, Kim HS, Orvedahl A, et al. Successful treatment of fulminant neonatal enteroviral myocarditis in monochorionic diamniotic twins with cardiopulmonary support, intravenous immunoglobulin and pocapavir [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr2017224133.
- [24] Kühl U, Lassner D, Wallaschek N, et al. Chromosomally integrated human

- herpesvirus 6 in heart failure: prevalence and treatment [J]. *Eur J Heart Fail*, 2015, 17(1):9-19.
- [25] Manaresi E, Gallinella G. Advances in the development of antiviral strategies against parvovirus B19 [J]. *Viruses*, 2019, 11(7):659.
- [26] 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.
- [27] Tschöpe C, Elsanhoury A, Schlieker S, et al. Immunosuppression in inflammatory cardiomyopathy and parvovirus B19 persistence [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(11):1468-1469.
- [28] So-Armah K, Benjamin LA, Bloomfield GS, et al. HIV and cardiovascular disease [J]. *Lancet HIV*, 2020, 7(4):e279-e293.
- [29] Robles AG, Pollice P, Guaricci AI, et al. A case of suspected eosinophilic myocarditis recognized by a fully noninvasive approach and safely treated with corticosteroids despite underlying hepatitis C virus-related hepatitis [J]. *Future Cardiol*, 2020, 16(5):413-418.
- [30] Sanders JM, Monogue ML, Jodkowski TZ, et al. Pharmacologic treatments for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review [J]. *JAMA*, 2020, 323(18):1824-1836.
- [31] Heidenreich PA, Bozkurt B, Aguilar D, et al. 2022 AHA/ACC/HFSA Guideline for the Management of Heart Failure: a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2022, 79(17):e263-e421.
- [32] Tschöpe C, van Linthout S, Klein O, et al. Mechanical unloading by fulminant myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA concepts [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2019, 12(2):116-123.
- [33] Pinkert S, Dieringer B, Klopffleisch R, et al. Early treatment of Coxsackievirus B3-infected animals with soluble Coxsackievirus-adenovirus receptor inhibits development of chronic Coxsackievirus B3 cardiomyopathy [J]. *Circ Heart Fail*, 2019, 12(11):e005250.
- [34] Kraft L, Erdenesukh T, Sauter M, et al. Blocking the IL-1 β signalling pathway prevents chronic viral myocarditis and cardiac remodeling [J]. *Basic Res Cardiol*, 2019, 114(2):11.
- [35] Abou-El-Enein M, Volk HD, Reinke P. Clinical development of cell therapies: setting the stage for academic success [J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2017, 101(1):35-38.
- [36] Miteva K, Pappritz K, Sosnowski M, et al. Mesenchymal stromal cells inhibit NLRP3 inflammasome activation in a model of Coxsackievirus B3-induced inflammatory cardiomyopathy [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):2820.
- [37] Rieger AC, Myerburg RJ, Florea V, et al. Genetic determinants of responsiveness to mesenchymal stem cell injections in non-ischemic dilated cardiomyopathy [J]. *EBioMedicine*, 2019, 48:377-385.
- [38] Tschöpe C, van Linthout S, Jäger S, et al. Modulation of the acute defence reaction by eplerenone prevents cardiac disease progression in viral myocarditis [J]. *ESC heart failure*, 2020, 7(5):2838-2852.
- [39] Kicman A, Toczek M. The effects of cannabidiol, a non-intoxicating compound of cannabis, on the cardiovascular system in health and disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(18):6740.
- [40] Branchereau M, Burcelin R, Heymes C. The gut microbiome and heart failure: a better gut for a better heart [J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2019, 20(4):407-414.
- [41] Gil-Cruz C, Perez-Shibayama C, de Martin A, et al. Microbiota-derived peptide mimics drive lethal inflammatory cardiomyopathy [J]. *Science*, 2019, 366(6467):881-886.

收稿日期:2023-07-19

(上接第 298 页)

- [30] Radwan Y, Al-Abcha A, Salam MF, et al. Meta-analysis of the safety and efficacy of the sentinel cerebral protection system in transcatheter aortic valve implantation [J]. *Am J Cardiol*, 2021, 152:169-170.
- [31] Makkar RR, Fontana G, Jilaihawi H, et al. Possible subclinical leaflet thrombosis in bioprosthetic aortic valves [J]. *N Engl J Med*, 2015, 373(21):2015-2024.
- [32] 李子昂, 吴永健. 经导管主动脉瓣置换术后亚临床瓣叶血栓的研究进展 [J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(4):436-439.
- [33] Chakravarty T, Søndergaard L, Friedman J, et al. Subclinical leaflet thrombosis in surgical and transcatheter bioprosthetic aortic valves: an observational study [J]. *Lancet*, 2017, 389(10087):2383-2392.
- [34] Rashid HN, Gooley RP, Nerlekar N, et al. Bioprosthetic aortic valve leaflet thrombosis detected by multidetector computed tomography is associated with adverse cerebrovascular events: a meta-analysis of observational studies [J]. *EuroIntervention*, 2018, 13(15):e1748-e1755.
- [35] D'Ascenzo F, Salizzoni S, Saglietto A, et al. Incidence, predictors and cerebrovascular consequences of leaflet thrombosis after transcatheter aortic valve implantation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2019, 56(3):488-494.
- [36] Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease [J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(7):561-632.
- [37] Ten Berg J, Sibbing D, Rocca B, et al. Management of antithrombotic therapy in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation: a consensus document of the ESC Working Group on Thrombosis and the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI), in collaboration with the ESC Council on Valvular Heart Disease [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(23):2265-2269.
- [38] Sherwood MW, Gupta A, Vemulapalli S, et al. Variation in antithrombotic therapy and clinical outcomes in patients with preexisting atrial fibrillation undergoing transcatheter aortic valve replacement: insights from the Society of Thoracic Surgeons/American College of Cardiology Transcatheter Valve Therapy Registry [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2021, 14(4):e009963.

收稿日期:2023-05-26