

指南与共识

中国成人心肌炎临床诊断与治疗指南 2024

国家心血管病中心心肌病专科联盟 中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会

摘要

心肌炎是一类以心肌炎症为特征的疾病,本指南拟围绕临床核心问题,总结梳理心肌炎病因、诊断标准和治疗方法等,并给出推荐意见,以期指导临床实践。

关键词 心肌炎;诊断;治疗;指南

2024 Guideline for Diagnosis and Treatment of Adult Patients With Myocarditis

The Joint Committee of Cardiomyopathy Specialty Alliance, National Center for Cardiovascular Diseases; Cardiovascular Precision Medicine Branch of China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care

Co-corresponding Authors: CHEN Ruizhen, Email: chen.ruizhen@zs-hospital.sh.cn; SONG Lei, Email: songlqd@126.com

Abstract

Myocarditis is a kind of disease characterized by myocardial inflammation. Aiming to guide clinical practice, this guideline intends to focus on the core clinical issues of myocarditis diagnosis and treatment and to summarize the consensus contents of etiology, diagnostic criteria, treatment strategies aiming to give recommendations and standardize the clinical practice for adult patients with myocarditis.

Key words: myocarditis; diagnosis; treatment; guideline

Funding: National Natural Science Foundation of China (82070390, 82370361); Shanghai Science and Technology Innovation Plan for Biomedical Technology Support Project (22S21903300); Zhongshan Hospital Clinical Research Special Fund (2020SZSLC10); Chinese Academy of Medical Sciences Innovation Fund for Medical Sciences (2023-I2M-1-001); National High Level Hospital Clinical Research Funding (2022-GSP-GG-17)

(Chinese Circulation Journal, 2024, 39: 521.)

心肌炎是一类以心肌炎症为特征的疾病,可由病原感染、病理性自身免疫反应、药物毒物损伤等引起。自从 1999 年《中国成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准》颁布以来,心肌炎的诊断手段发生了巨大变化;随着免疫检查点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)等抗肿瘤治疗药物的应用,让临床更加关注心肌炎的病因诊断;2019 年新型冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2)感染的全球大流行,引起心肌炎的病原学范围进一步扩大。在上述背景下,迫切需要厘清心肌炎诊疗的相关问题。为此,在国家心血管病中心心肌病专科联盟、中国医疗保健国际交流促进会心血管病精准医学分会的组织下,《中国成人心肌炎临床诊断与治疗指南 2024》专家组在既往国内外相关指南和共识^[1-4]基础上,结合我国心肌炎诊疗

证据,制定了本指南。

本指南的推荐类别和级别定义借鉴欧美和中国心力衰竭指南的定义,具体表述如下。

I 类:已证实和(或)一致公认有益、有用和有效的治疗或操作,推荐使用。

II a 类:有关证据和(或)观点倾向于有用和(或)有效,应用这些治疗或操作是合理的。

II b 类:有关证据和(或)观点尚不能充分证明有用和(或)有效,可考虑应用。

III 类:已证实和(或)一致公认无用和(或)无效,并对一些病例可能有有害的治疗或操作,不推荐使用。

本指南对证据级别水平定义表述如下:

证据水平 A:证据依据多项随机临床试验或荟萃分析。

基金项目:国家自然科学基金(82070390, 82370361);上海市科技创新计划生物医药科技支撑项目(22S21903300);中山医院临床研究专项基金(2020SZSLC10);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2023-I2M-1-001);中央高水平医院临床科研业务费(2022-GSP-GG-17)

通信作者:陈瑞珍 Email: chen.ruizhen@zs-hospital.sh.cn; 宋雷 Email: songlqd@126.com

中图分类号:R54 文献标识码:C 文章编号:1000-3614(2024)06-0521-16 DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2024.06.001

证据水平 B: 证据基于单项随机临床试验或多项非随机对照研究。

证据水平 C: 仅为专家共识意见和(或)基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。

1 心肌炎定义与分类

1.1 定义

心肌炎是指由某种感染源和(或)其他病因引起的心肌炎性疾病, 伴心肌炎症细胞浸润和(或)非缺血性坏死^[5]。

1.2 分类

1.2.1 病理学分类

1.2.1.1 急性心肌炎

发病在 30 d 内, 组织学特征为炎症细胞浸润(镜

下炎症细胞 >14 个/ mm^2 单个核白细胞)^[6] 和心肌细胞损伤(图 1A)。其中, 如镜下观察到炎症细胞弥漫性浸润(镜下炎症细胞 >50 个/ mm^2) 伴明显心肌细胞坏死为暴发性心肌炎^[7]。

1.2.1.2 慢性活动性心肌炎

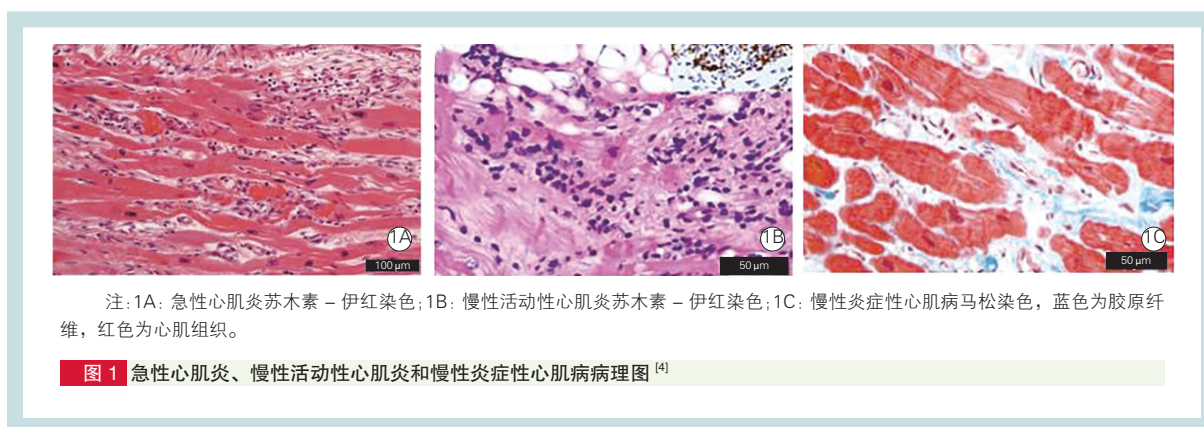
心肌炎发病 ≥ 30 d, 组织学特征仍有炎症细胞浸润和心肌细胞损伤(图 1B)。

1.2.1.3 慢性稳定性心肌炎

心肌炎发病 ≥ 30 d, 组织学特征仍有炎症细胞浸润, 无心肌细胞损伤。

1.2.1.4 慢性炎症性心肌病

心肌炎发病 ≥ 30 d, 组织学特征为明显心肌纤维化伴/不伴炎症细胞浸润, 无心肌细胞损伤(图 1C)。



1.2.2 病因学分类

1.2.2.1 感染性心肌炎

病原体可为病毒、细菌、真菌或寄生虫。以病毒感染引起的病毒性心肌炎最常见, 其中以柯萨奇病毒(coxsackievirus B, CVB)最普遍, 腺病毒、流感病毒、人类疱疹病毒 4 型及 SARS-CoV-2 也是常见的感染源^[4,8]。

1.2.2.2 非感染性心肌炎

(1) 自身免疫性心肌炎: 自身免疫性疾病累及心脏也可引起非感染性心肌炎, 多见于结节病、硬皮病、系统性红斑狼疮以及疫苗相关的心肌炎等^[1,3,9-10]。

(2) 药物/心脏毒性心肌炎: 蒽环类药物、环磷酰胺、程序性死亡受体-1(programmed cell death 1, PD-1)及其配体(programmed cell death 1 ligand 1, PD-L1)抑制剂、乙醇、氟尿嘧啶等药物及铜、铅等重金属蓄积及辐射等也可引起心肌炎^[1,11-12]。

1.2.3 细胞学分类

根据炎症浸润细胞特征可分为淋巴细胞性心肌炎、嗜酸性粒细胞性心肌炎(eosinophilic myocarditis, EM)、巨细胞性心肌炎(giant cell myocarditis, GCM)(图 2)。淋巴细胞性心肌炎以病毒感染为主, 而 EM、GCM 常与心脏毒性物质、药物过敏、自身免疫、全身性疾病等有关^[3-4]。

2 流行病学

全球心肌炎的发病率约 10/100 000~22/100 000^[13], 目前没有中国的统计数据。在慢性心肌炎病例中, 约 17% 为慢性活动性心肌炎^[14]。我国学者报道约有 24% 的急性心肌炎患者最终演变为慢性炎症性心肌病^[15]。

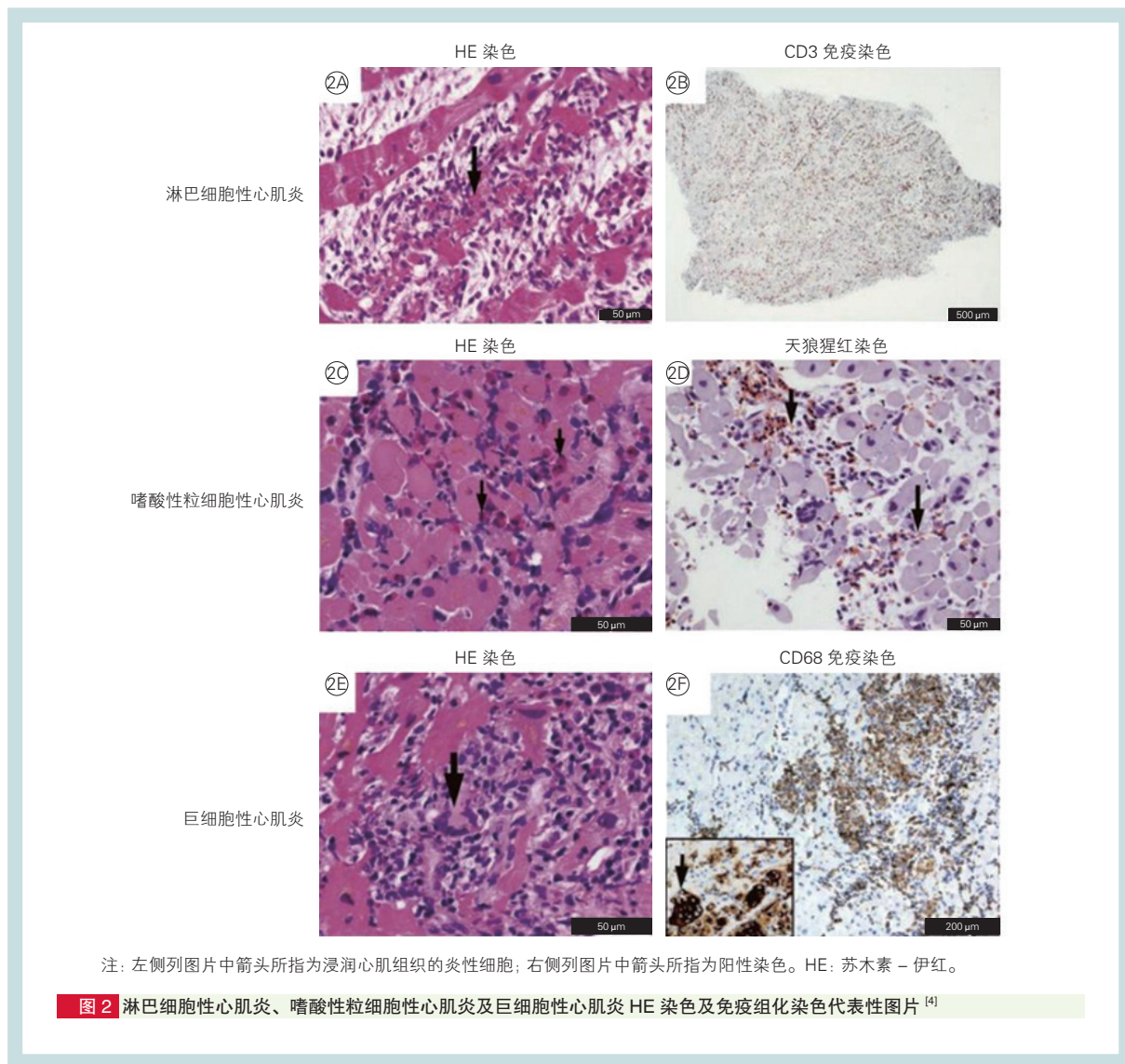
3 诊断

3.1 症状和体征

3.1.1 急性心肌炎

3.1.1.1 症状

多数患者在发病前有发热、咽痛、腹泻等病史, 常有胸闷、心前区隐痛、心悸、乏力、恶心呕吐、头晕等症状。



3.1.1.2 体征

(1) 心脏增大: 轻者心界不大, 也可暂时增大后恢复。显著增大者反映心肌炎症范围广、病变重。

(2) 心率改变: 新出现的心动过速 (体温正常), 或者新出现的极度心率缓慢 (≤ 45 次 /min)。

(3) 心音改变: 第一心音可减低或分裂。心音呈胎心样。合并心包炎可闻及心包摩擦音。

(4) 心脏杂音: 心尖区可有收缩期吹风样杂音或舒张期杂音。杂音响度不超过 3/6 级, 病情好转后消失。

(5) 心律失常: 以房性与室性期前收缩最常见, 可出现病态窦房结综合征、高度 / 三度房室阻滞、心房颤动、室性心动过速、心室颤动, 甚者可导致猝死。

(6) 心力衰竭: 颈静脉充盈怒张、肺部啰音、

双下肢水肿; 重症患者出现生命体征不稳、心源性休克 (见于暴发性心肌炎)。

3.1.2 慢性活动性心肌炎

既往有急性心肌炎病史, 常出现心力衰竭和心律失常相关症状和体征。

3.1.3 慢性稳定性心肌炎

心肌炎后病情稳定, 常无明显临床症状。

3.1.4 慢性炎症性心肌病

同慢性活动性心肌炎。

3.2 实验室检查

3.2.1 心肌损伤标志物 (I, B)

肌钙蛋白 (心肌肌钙蛋白 T、心肌肌钙蛋白 I)、肌酸激酶同工酶 (CK-MB), 特别是超敏心肌肌钙蛋白 (临界值为 0.05 ng/ml) 对诊断心肌损伤有更高的敏感度和特异度, 可反映心肌炎的活动、严重程度,

并与预后相关^[16]。但心肌肌钙蛋白水平正常不能完全排除急性心肌炎的可能^[17]。

B 型利钠肽 (BNP) 和 N 末端 B 型利钠肽原 (NT-proBNP) 是提示心室充盈压升高的生物标志物, 疑似合并心功能不全者建议此项检查^[18]。

3.2.2 与病因学相关的检测

3.2.2.1 病毒核酸、抗体 (II a, B)

检测体液 (血液、心包积液、胸腔积液等) 中病毒核酸, 尤其是肠道病毒 RNA, 对心肌炎病因诊断有参考价值; 免疫球蛋白 M (IgM) 抗体反映早期病毒感染, 应用 CVB3 包膜蛋白 VP-1 的合成肽抗原检测 CVB3 IgM 抗体有较好的敏感度和特异度^[19]。外周血病毒中和抗体诊断特异度相对较高, 阳性持续时间较长, 滴度越高诊断参考价值越大^[20]。

3.2.2.2 炎症标志物 (II a, B)

在急性心肌炎中, 炎症标志物如白细胞、C 反应蛋白 (CRP) 和红细胞沉降率 (ESR) 均升高, 但由于其特异性不高, 故诊断价值较低^[21-22]。急性心肌炎患者血浆白细胞介素 (interleukin, IL) -4 和 IL-17 升高 2 周内不能恢复正常水平, 是急性心肌炎向慢性炎症性心肌病进展的独立预测因子^[15]。

3.2.2.3 嗜酸性粒细胞计数 (I, B)

大多数 EM、超敏性心肌炎 (药物、疫苗) 患者外周血中的嗜酸性粒细胞计数超过正常上限 (500 个/ μ l), 高嗜酸性综合征 (hypereosinophilic syndrome, HES) 患者外周血中的嗜酸性粒细胞计数超过 1 500 个/ μ l^[1,23]。

3.2.2.4 自身抗体 (II a, B)

抗心肌自身抗体: 心肌炎患者血清能检测到多种抗心肌自身抗体^[1], 如抗线粒体腺嘌呤核苷易位酶抗体、抗肾上腺素能 β 1 受体抗体、抗 L 型钙通道抗体、抗肌球蛋白重链抗体等。这些抗体阳性对心肌炎演变为慢性炎症性心肌病有一定预测作用, 可作为慢性炎症性心肌病早期筛查标记物^[1]。抗肾上腺素能 β 1 受体抗体和抗 L 型钙通道抗体对预测猝死有较好的临床价值^[24-26]。

自身免疫性抗体: 自身免疫性疾病患者的外周血清中可检测到该疾病的特征性自身抗体, 如抗双链 DNA 抗体 (ds-DNA)、抗硬皮病 -70 (Scl-70) 抗体等, 对诊断自身免疫性疾病累及心脏引起的心肌炎有重要的价值^[27]。

3.3 心电图检查 (I, B)

所有疑似心肌炎患者均应做心电图检查。

3.3.1 急性心肌炎心电图表现

急性心肌炎患者心电图可见多种新出现的异常表现^[1,28], 如异常 Q 波、QRS 波增宽、ST-T 异常 (ST 段抬高或 T 波倒置)、校正的 QT 间期 (corrected QT, QTc) 延长 (>440 ms)、左或右束支阻滞等, 需与心肌梗死相鉴别。其他尚有一度至三度房室阻滞、室性心动过速或心室颤动、室性早搏、房性早搏等。病程初始心电图变化可能轻微, 随着疾病进展心电图变化可能更明显。虽然心电图异常对心肌炎诊断缺乏特异性, 但动态心电图完全正常的患者心肌炎的可能性较小。

3.3.2 慢性活动性心肌炎、慢性稳定性心肌炎和慢性炎症性心肌病心电图表现

在这类患者中由心肌瘢痕引起的持续性室性心动过速或者房室阻滞多见^[29-30], 余无特异表现。

3.4 超声心动图 (ultrasound cardiogram, UCG) (I, B)

3.4.1 急性心肌炎

UCG 表现可正常, 也可见与心肌炎症部位一致的心肌壁增厚、心肌壁运动减弱, 左心室射血分数降低, 伴或不伴心包积液, 心腔狭窄罕见^[31-34]。左心室收缩功能严重受损时, 可见心腔内血栓形成^[34]。心肌水肿明显, 室壁运动积分指数相较于左心室射血分数是反映广泛心肌水肿 (>11% 左心室) 较好的指标, 但对局部心肌水肿判断效果差^[35]。

3.4.2 慢性活动性心肌炎、慢性稳定性心肌炎和慢性炎症性心肌病

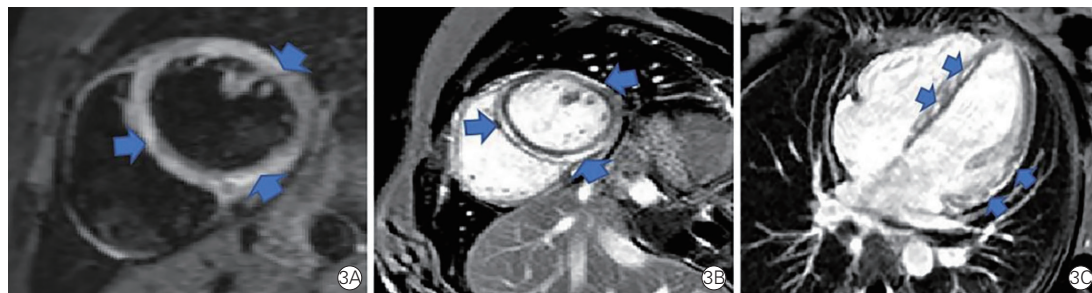
UCG 表现主要包括左心内径增大、左心室收缩功能不同程度受损, 重者类似扩张型心肌病表现。

3.5 心脏磁共振成像 (cardiac magnetic resonance, CMR) (I, A)

CMR 可以对心肌形态、心肌壁运动和组织学改变进行无创评估, 有助于鉴别急性心肌炎与缺血性心肌病或其他非缺血性心肌病^[36], 是临床诊断心肌炎的无创性“金标准”。2018 年《非缺血性心肌炎炎症心血管磁共振检查专家共识》^[37]中指出必须满足至少 1 项 T2 相关序列和至少 1 项 T1 相关序列同时阳性才能诊断急性心肌炎 (图 3)。其中 T2 相关序列反映心肌水肿, 其阳性指标包括: (1) T2 加权成像 (T2WI) 中局部高信号或心肌信号强度相对于胸廓骨骼肌比值增高 (常用 ≥ 2.0 作为标准); (2) T2 mapping 图谱局部或整体的心肌 T2 弛豫时间增加 (根据各自单位的 CMR 设备确定所在单位的正常参考值)。T1 相关序列反映心肌损伤和纤维化, 其阳性指标包括: (1) 钆延迟增强 (late gadolinium enhancement, LGE) 图像中高信号的区域呈非缺血性

分布;(2) T1 mapping 图谱局部或整体的心肌 T1 弛豫时间增加(根据各自单位的 CMR 设备确定所在单位的正常参考值);(3) 细胞外容积分数增加。CMR 对急性心肌炎诊断的灵敏度、特异度均较慢性心肌炎高^[38-40]。对于心肌肌钙蛋白阳性的患者,CMR 和心内膜活检(endomyocardial biopsy, EMB)的检测结

果有较好的一致性^[41],因此建议行 EMB 检查前首先完善 CMR 检查,但 CMR 不能取代 EMB 在诊断心肌炎中的地位。另外,CMR 的 LGE 技术对心肌炎全因死亡和心源性死亡的预测准确性高于心肌肌钙蛋白、CRP 等指标^[42],建议在急性心肌炎恢复期后 1 年复查 CMR^[42-43]。



注:3A: 为 T2WI, 箭头所指处为左心室壁心肌水肿;3B、3C: 分别为短轴位和四腔心长轴位 LGE 成像, 箭头所指为左心室壁多发 LGE, 以心肌中层及外膜下分布为主。T2WI: T2 加权成像;LGE: 钆延迟增强;CMR: 心脏磁共振成像。

图 3 急性心肌炎 CMR 表现

3.6 冠状动脉 CT 血管成像 / 冠状动脉造影(I, C)

冠状动脉 CT 血管成像 / 冠状动脉造影有助于明确冠状动脉狭窄,对于血液动力学稳定的、虽已接受以上检查但仍不能确立诊断的心肌炎患者,可行冠状动脉 CT 血管成像或行冠状动脉造影检查排除冠状动脉疾病^[1,41]。

3.7 组织学检查(I, C)

EMB 是诊断心肌炎的金标准,能判断心肌炎病原体及心肌炎症类型,对制定治疗方法及判断预后具有重要作用^[44-45]。

3.7.1 方法

通常在右心室的室间隔区域采集 ≥ 3 处活检样本,每个样本准备 10 个 3 μm 厚的切片,取第 1、4、7 张切片行苏木素-伊红染色^[44,46]。在苏木素-伊红染色基础上进一步行免疫组化检查,如 T 淋巴细胞标志物 CD3、CD4,巨噬细胞标志物 CD68,以及人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)-DR,这些分子对鉴别不同类型心肌炎具有重要的提示作用^[44,47]。此外,马松染色和免疫组化染色检测细胞黏合素 C(Tenascin C)(4C8)、tenascin C(4F10)也有利于组织学诊断。马松染色能区分肌纤维和胶原纤维,为诊断慢性心肌炎、慢性炎症性心肌病提供线索^[4,48]。tenascin C 是一种在伤口愈合过程中表达的细胞外基质蛋白,其表达程度反映了心肌坏死

的程度^[49]。Tenascin C(4C8)仅在急性期表达,而 tenascin C(4F10)在发病 50 d 后仍可检测到。

3.7.2 适应证^[3]

(1) 接受了包括 CMR 在内的无创检查仍不能确诊的患者。

(2) 暴发性心肌炎患者。

(3) 免疫检查点抑制剂引起的急性重症心肌炎患者。

(4) 心脏移植术后怀疑免疫过度激活引起的慢性炎症性心肌病患者。

(5) 慢性活动性心肌炎或慢性炎症性心肌病患者。

3.7.3 注意事项

(1) 在发病后 2~4 周内 EMB 对急性心肌炎的诊断价值较高^[1,50]。

(2) 由于在心肌组织中病毒核酸水平非常低,尤其在慢性心肌炎的患者中,检出病毒存在有一定难度,因此未检测到病毒核酸也不能完全排除病毒性心肌炎的可能性。

(3) 对于病程长或症状严重或持续高水平心肌肌钙蛋白的患者,活检评估是否存在持续的心肌炎症是必要的^[50-51]。

(4) HLA-DR 被认为是自身免疫性心肌炎的标志,染色阳性应予以免疫抑制治疗^[45,47],心肌 CD3、

CD4 染色阳性提示是免疫过度激活引起的慢性炎症性心肌病,对患者免疫抑制治疗及预后评估有重要的提示作用^[52]。

3.8 诊断标准及鉴别诊断

3.8.1 急性心肌炎

表 1 心肌炎临床诊断标准^[1,3,20,53]

项目	内容
(1) 临床症状及体征	在感染(上呼吸道、消化道感染症状)后 1~3 周内出现心脏表现,如重度乏力、胸闷、胸痛、心悸、晕厥、下肢水肿;心脏扩大、心尖第一心音明显减弱、舒张期奔马律、心包摩擦音等
(2) 新出现的心电图改变	①新发窦性停搏、一度至三度房室阻滞、窦房阻滞或束支阻滞。 ②多源/成对室性早搏、自主性房性或交界性心动过速、持续性或非持续性室性心动过速、心房或心室扑动或颤动。 ③两个以上导联 ST 段呈水平型或下斜型下移 ≥ 0.01 mV 或 ST 段异常抬高或出现异常 Q 波
(3) 心肌损伤标志物升高	心肌肌钙蛋白升高,伴或不伴 CK-MB 升高
(4) UCG、CMR 提示心脏功能和结构异常	①不能解释的左心室和(或)右心室结构和功能异常:全心室收缩或舒张功能异常或局部心室壁运动异常,伴或不伴心室扩大、室壁厚度增加、心包积液、心腔内血栓形成。 ②必须满足至少 1 项能够敏感检测心肌水肿的 T2 相关序列(T2 加权成像或 T2 mapping 图谱)以及至少 1 项能够反映心肌损伤及纤维化的 T1 相关序列(心肌钆延迟增强成像, T1 mapping 图谱,细胞外容积分数)同时阳性

注:UCG:超声心动图;CMR:心脏磁共振成像;CK-MB:肌酸激酶同工酶。

3.8.1.2 病理诊断标准

心肌病理切片可见炎症细胞浸润(镜下炎症细胞 >14 个/mm² 单个核白细胞)^[6]和心肌细胞损伤。

3.8.1.3 病因诊断标准

(1)病毒检测^[1,20]:①在急性期从心内膜、心肌、心包或心包穿刺液中检测出病毒、病毒基因片段或病毒蛋白抗原;②外周血病毒特异性 IgM 阳性、病毒中和抗体 $\geq 1:320$ 。

(2)具有系统性红斑狼疮、胶原血管病、白塞病等证据,如 ds-DNA、Scl-70 阳性。

(3)具有长时间暴露于有毒环境,如乙醇、化疗药物、放射性接触的证据。

(4)应用 ICI 病史,伴或不伴肌炎、肌病、重症肌无力等免疫相关不良事件。

在符合表 1 心肌炎临床诊断标准基础上,如具有(1)中①者,从病原学上确诊急性病毒性心肌炎。

在符合表 1 心肌炎临床诊断标准基础上,如仅具有(1)中②者,在病原学上只能拟诊为急性病毒性心肌炎。

在符合表 1 心肌炎临床诊断标准基础上,如具有(2)者,考虑为自身免疫性心肌炎。

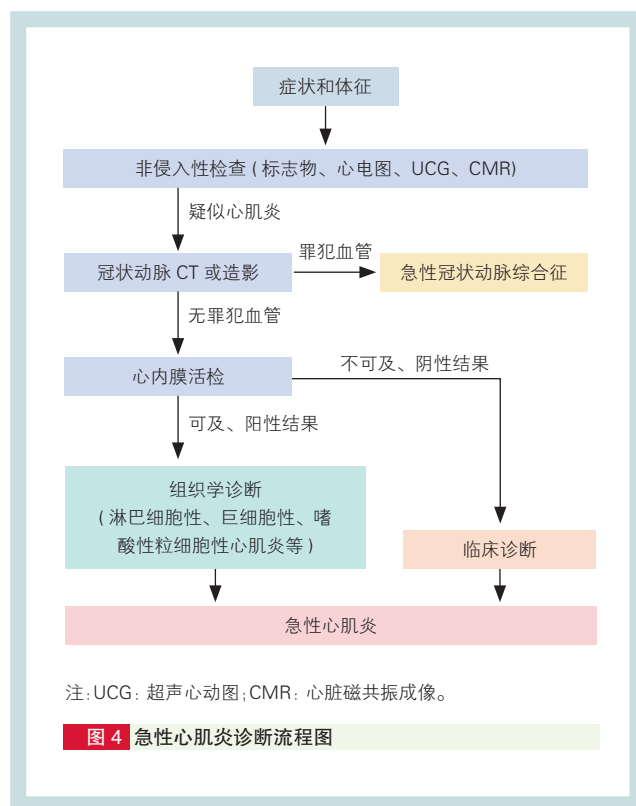
在符合表 1 心肌炎临床诊断标准基础上,如具有(3)者,从病因学上考虑为相关病因引起的心肌炎。

在符合表 1 心肌炎临床诊断标准基础上,如具有(4)者,从病因学上考虑为 ICI 相关心肌炎。

急性心肌炎诊断流程如图 4 所示。

3.8.1.1 临床诊断标准

对同时具有表 1 中(1)、(2)(①②③中任何一项)、(3)、(4)(①②中任何一项),在排除冠状动脉粥样硬化性心脏病、心脏瓣膜病、甲状腺功能亢进等其他原因心肌疾病后临床上可诊断心肌炎。



3.8.2 暴发性心肌炎

急骤起病,有发热、乏力、腹泻等前驱症状,或有胸闷、胸痛,继而迅速出现严重的血液动力学障碍(包括低血压或休克);心电图明显变化(低电压、广泛导联 ST 段及 T 波改变、房室阻滞、窦性

心动过速、室性心动过速、室颤动等);心肌肌钙蛋白、BNP/NT-proBNP 显著升高;UCG 检查呈现弥漫性室壁运动减低,左心室射血分数明显下降,左心室长轴应变下降。在排除急性心肌梗死和应激性心肌病等后,可临床诊断为暴发性心肌炎^[2]。心肌病理切片镜下观察到炎症细胞弥漫性浸润(镜下炎症细胞 >50 个/mm²)伴明显心肌细胞坏死^[7]。

3.8.3 慢性心肌炎诊断

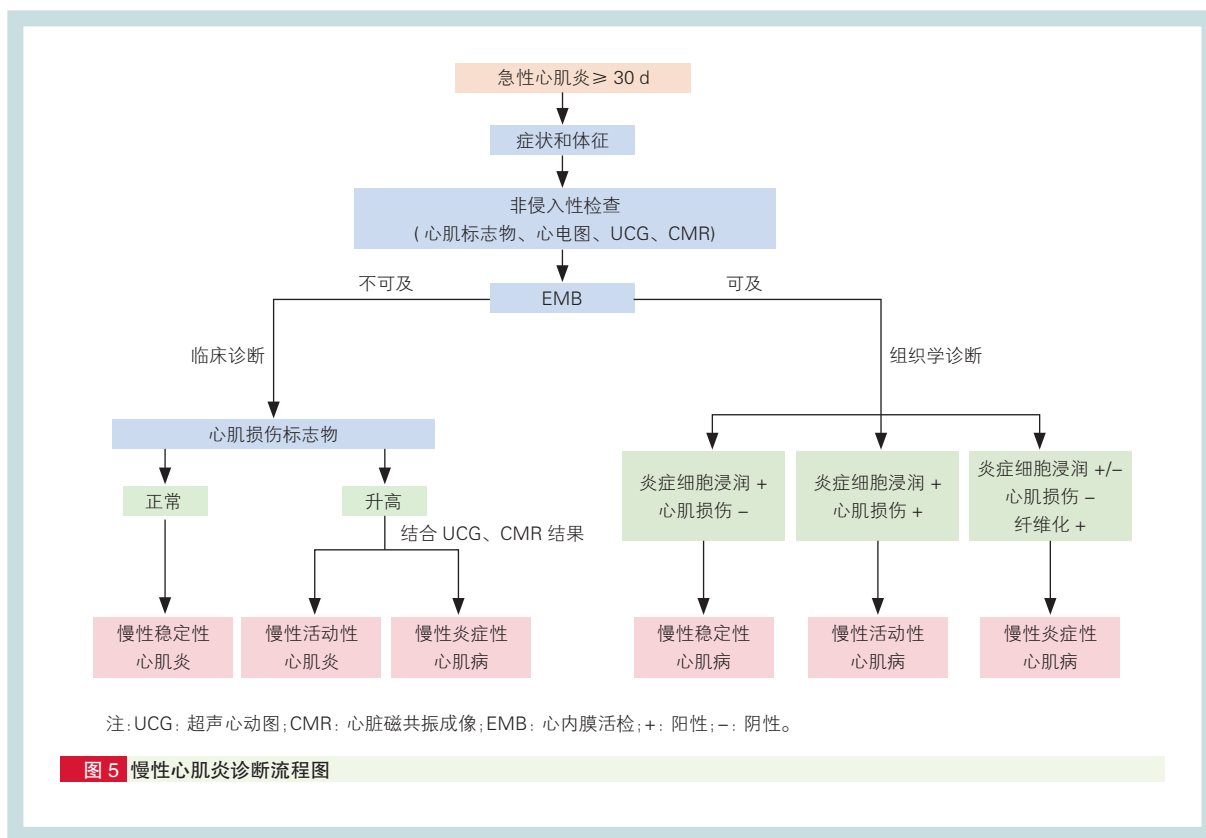
(1)慢性活动性心肌炎:急性心肌炎诊断 30 d 以上临床症状持续存在;心电图可正常/异常;心肌肌钙蛋白升高,BNP/NT-proBNP 正常/升高;UCG 提示心室轻度扩大,左心室收缩活动正常/轻度下降,50%<左心室射血分数<55%;CMR 表现如

T2WI:左心室前壁、侧壁及下壁见条线状低信号;LGE:左心室壁多发延迟强化,心肌中层及外膜下分布为主等。心内膜组织切片上可观察到炎症细胞浸润及心肌细胞损伤。

(2)慢性稳定性心肌炎:急性心肌炎诊断 30 d 以上无明显临床症状、心肌肌钙蛋白正常,BNP/NT-proBNP 正常/轻度升高;其余影像学表现参照慢性活动性心肌炎。心内膜组织切片上仍可观察到炎症细胞浸润,但无心肌细胞损伤。

(3)慢性炎症性心肌病:心肌炎诊断 30 d 以上符合扩张型心肌病临床诊断标准。心内膜组织切片上仅可观察到炎症细胞浸润。

慢性心肌炎诊断流程如图 5 所示。



3.8.4 鉴别诊断

(1)心肌梗死:有高血压、糖尿病、吸烟等冠心病危险因素,胸闷或胸痛发作有劳累诱发或加重的特点,伴有心肌酶升高及心电图动态改变,冠状动脉 CT 或造影有助鉴别诊断。

(2)应激性心肌病:通常起因和情绪有关,发作时可有胸闷胸痛症状,伴有心肌酶升高及心电图动态改变。CMR 可见典型的室壁运动异常,伴有广

泛心肌水肿且 LGE 阴性。左心室造影有助鉴别诊断。

(3)原发性扩张型心肌病:临床上易与慢性炎症性心肌病混淆。原发性扩张型心肌病有慢性心力衰竭表现,伴或不伴有心肌炎病史,CMR LGE 以肌壁间强化多见,常累及基底部前间隔^[54]。

(4)单纯急性心包炎:典型的症状是急性胸痛,常为锐痛,随呼吸运动而加剧。可闻及心包摩擦音。心电图改变包括广泛的 ST 段抬高,特别是除极正

向的导联, 以及 PR 段偏移。心肌肌钙蛋白通常正常或轻微升高, 而 CRP 可能升高。UCG 可能显示心包积液, 而 CMR T2WI 呈高信号, LGE 表现为心包明显强化^[54]。

4 治疗

心肌炎治疗原则是减轻或控制心肌炎症, 有效控制心律失常和心力衰竭, 并针对病因予以相应治疗, 改善预后。

4.1 血液动力学稳定的心肌炎治疗

4.1.1 一般治疗

(1) 所有诊断为急性心肌炎的患者都应收入院观察治疗至少 48 h (I, C)。对于轻症患者即血液动力学稳定、心功能正常、无心律失常患者, 在症状稳定、心肌肌钙蛋白开始下降后可以出院, 2~4 周后随访 (I, C)。

(2) 对伴有明显心力衰竭症状的心肌炎患者, 建议收住心内科监护病房行心电图、血压及氧饱和度监护; 监测生命体征变化、出入量; 完善各项检查 (I, C); 限制水 (<2 L/d) 钠摄入控制液体潴留 (I, C)。

4.1.2 抗心律失常治疗

根据心律失常的类型给予针对性的治疗, 具体治疗措施可参考近期心律失常指南^[55-58]。

建议对合并三度或高度房室阻滞伴或不伴血液动力学不稳定的急性心肌炎患者安装临时起搏器 (I, C); 如二度 II 型房室阻滞且血液动力学稳定, 可严密观察, 暂不安装临时起搏器 (II a, C)。如自主心律恢复, 不依赖起搏器连续维持 7~10 d, 可考虑拔除临时起搏器 (II a, C); 如 10~15 d 内无自主心律恢复, 呈起搏器依赖且排除继发原因导致 (如电解质紊乱、药物相关、病情加重等), 建议植入永久起搏器 (I, C)^[4]; 对于病情趋于稳定的急性心肌炎或者病情稳定的慢性心肌炎合并心律失常的患者, 建议定期 (每 2~3 个月 1 次) 随访 24 小时动态心电图检查, 据随访结果决定治疗方案 (II a, C); 对于病情稳定的慢性心肌炎患者如出现黑矇、晕厥等情况, 在排除非心原性原因后, 多次随访超声心动图、动态心电图阴性者, 建议使用植入式心电事件记录仪以明确诊断、指导治疗 (II a, C)。考虑到大部分心肌炎患者预后良好, 是否在急性期安装埋藏式心脏复律除颤器 (implantable cardioverter defibrillator, ICD) 目前尚存争议。

4.1.3 代谢治疗

曲美他嗪能够抑制脂肪酸 β 氧化, 促进葡萄糖有氧化, 提高腺嘌呤核苷三磷酸的生成效率,

有一定减轻氧化应激和炎症反应的作用^[59-60], 对于中国成人急性病毒性心肌炎患者具有改善心肌酶、心律失常、心功能及一些重要的炎症指标 (肿瘤坏死因子 α 、IL-6) 的良好作用^[61-62]。推荐用于症状较为明显、考虑为急性心肌炎、慢性活动性心肌炎患者的辅助治疗 (II a, B), 用法为: 35 mg bid 曲美他嗪缓释片或 20 mg tid 曲美他嗪平片; 建议持续使用至患者症状缓解。对于慢性稳定性心肌炎、慢性炎症性心肌病患者, 有效性证据不充分, 可基于患者症状考虑应用至患者症状缓解 (II b, C)。

辅酶 Q10 作用于心肌细胞氧化磷酸化和能量生成过程, 有抗氧自由基、减轻氧化应激损伤及膜稳定的作用^[63-64]。推荐与曲美他嗪联合, 用于急性心肌炎、慢性活动性心肌炎患者的辅助治疗, 用法为: 辅酶 Q10 胶囊 20 mg tid; 建议持续使用至患者症状缓解 (II b, B)。对于慢性稳定性心肌炎、慢性炎症性心肌病患者, 有效性证据不充分, 可基于患者症状考虑应用至患者症状缓解 (II b, C)。

4.1.4 运动康复

(1) 对于急性心肌炎、慢性活动性心肌炎的患者, 无论其年龄、性别、临床表现、职业 (运动员或非运动员), 无论何种病因导致, 均建议 3~6 个月内限制剧烈体育运动, 不参加重体力活动, 避免情绪激动及剧烈波动 (III, C)。根据症状, 3~6 个月后评估病情, 完善心肌损伤标志物、炎性标志物、UCG、CMR、动态心电图等; 如各项指标正常, CMR 检查未发现新的炎症浸润或心肌纤维化程度加重, 动态心电图未出现频发或复杂室性心律失常, 可以考虑开始运动甚至竞技性运动^[65-66] (I, C); 如上述指标有异常, 则继续进行运动限制建议, 根据症状, 3~6 个月后再评估。

(2) 对于 CMR、UCG、动态心电图等检查显示有残留心肌瘢痕、心功能不全、频发或复杂室性心律失常的各类心肌炎患者, 不建议从事剧烈体育运动、参加重体力活动 (III, C)。

(3) 对于上述影像学及功能学评估阴性的慢性稳定性心肌炎、慢性炎症性心肌病患者, 可正常参与各项运动及活动, 但需考虑定期评估上述指标, 至少每年一次 (II b, C)。

(4) 具体运动康复流程参考相关文献 [67]。

4.2 血液动力学不稳定的心肌炎或慢性炎症性心肌病急性加重患者的治疗

4.2.1 机械循环支持

对血液动力学不稳定、合并难治性心力衰竭或

心原发性休克的暴发性心肌炎, 应尽早给予机械循环支持等生命支持治疗(I, C)。

(1)发现低血压(收缩压 <90 mmHg 或较基础血压低 30 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)、心率增快等休克早期表现即优先使用主动脉内球囊反搏(IABP)治疗(I, A)。若仍不能得到充分循环恢复应联合体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗(II a, C)。当患者起病即表现循环严重障碍或心脏骤停心肺复苏时, 建议立即启用 ECMO 联合 IABP 治疗(I, A)。

(2)除了 IABP 和 ECMO 两种机械循环辅助支持技术外, 近年来将经皮介入微轴流泵(如 Impella 系统)单用或联合 IABP/VA-ECMO 能缩短支持时间, 改善心功能不全的长期预后(II a, C)^[68-71]。便携式体外循环系统(如 Tandem Heart 系统)作为双心室辅助系统, 亦有助于暴发性心肌炎的循环支持(II a, C)^[72]。

(3)患者出现呼吸急促/窘迫、呼吸频率快或呼吸抑制时, 无论是否合并血氧饱和度降低, 即刻给予无创机械通气治疗(I, C), 严密监测治疗反应^[73-75], 如临床症状无改善、血氧饱和度持续降低, 必要时改为有创机械通气(I, C)^[76]。

4.2.2 免疫治疗

4.2.2.1 糖皮质激素

推荐患者应尽早、足量使用糖皮质激素^[1, 77]。确诊后立刻开始使用, 每天甲泼尼龙 200~500 mg(或 3~8 mg/kg) 静脉滴注(紧急时可在静脉注射地塞米松 10~20 mg 基础上再用甲泼尼龙), 连续 3~5 d 后依病情(通常在左心室射血分数 >40% 时开始)逐步减量。出院前改为口服泼尼松 20~40 mg/d, 维持 1~3 个月。随访期间根据患者症状、心功能、心肌肌钙蛋白水平、炎症因子水平、CMR 或心肌活检显示的心肌炎症和水肿程度、对药物的耐受程度考虑停药和调整治疗(I, A)。

4.2.2.2 免疫球蛋白

推荐入院后尽早开始丙种球蛋白每天 10~20 g 静脉输注, 使用 3~5 d 后减半至 5~10 g 持续应用 3~5 d, 总量约 2 g/kg (I, A)^[1, 78-80]。

4.2.3 抗病毒药物

虽然患者的前驱病毒感染史较常见, 但大部分患者并没有病毒感染的直接证据, 而且大部分抗病毒药物均为非特异性的, 效果不确定, 所以暂不作特别推荐(III, C)。

抗甲、乙型流感病毒药物神经氨酸酶抑制剂奥

司他韦和帕拉米韦通过抑制心肌去唾液酸化而起到心肌保护作用^[81-82]。推荐甲、乙型流感病毒感染引起的暴发性心肌炎患者使用磷酸奥司他韦胶囊(75 mg bid), 或静脉使用帕拉米韦(300 mg qd)(II b, C)^[83]。

4.2.4 血管活性药物

常用的血管活性药包括多巴胺、去甲肾上腺素、间羟胺和垂体后叶素等, 原则上不使用这类药物(III, C)。但是在不具备机械循环支持条件时可短暂使用, 使患者的平均动脉压维持在 60~65 mmHg, 保证重要脏器最低灌注, 为尽快转诊到有机械循环支持条件的中心创造条件(I, A)。

4.2.5 正性肌力药物

常用药物有钙离子增敏剂左西孟旦及洋地黄类药物。正性肌力药物增加心肌收缩力, 增加心肌耗氧, 急性期不推荐使用(III, C), 在恢复期血液动力学稳定的患者可考虑使用(II a, C)^[84-86]。对于单独使用 ECMO 机械循环支持的患者, 左西孟旦的应用可增加 ECMO 设备撤机的成功率(II a, C)^[87-89]。

洋地黄类药物建议必要时可谨慎使用以控制快速性心室率(II b, C)^[90]。

4.2.6 肾脏替代治疗

对于合并急性肾功能损伤的暴发性心肌炎患者可采用连续性肾脏替代治疗(I, C)^[91-92]。

4.2.7 免疫吸附治疗

可能帮助更有效地清除炎症因子, 改善患者的临床症状和心脏功能^[93], 对于炎症因子持续升高的患者可以考虑应用(II a, B)。

4.3 对不同病因分型心肌炎的治疗

4.3.1 病毒性心肌炎

4.3.1.1 抗病毒治疗

建议早期应用干扰素-β 抗病毒治疗(II a, C)^[94]。阿昔洛韦、伐昔洛韦等药物虽然能有效抑制疱疹病毒复制, 但尚未见证实对疱疹病毒感染引起的心肌炎有效^[95]。针对不同的病毒感染, 建议咨询感染科专家制定针对性的抗病毒策略(II a, C)。

4.3.1.2 中药治疗

黄芪制剂对于改善病毒性心肌炎的症状、心功能, 降低心肌酶水平等方面具有一定作用, 其口服颗粒以及注射液两种剂型在病毒性心肌炎中的积极作用都得到了系统评价的证实和支持, 其与牛磺酸联用效果更佳, 可以配合西药作为常规辅助治疗(II a, C)^[96-101]。

丹红、参麦等单药及银翘散、生脉散等方剂具有与黄芪相类似的作用, 可以尝试用于病毒性心肌

炎的辅助治疗^[102] (II b, C)。

中药党参、葛根等具有降低心肌炎血浆炎症因子表达和改善心功能的作用,可用于心肌炎合并心力衰竭患者的早期治疗^[103-104] (II a, C)。

4.3.1.3 免疫治疗

虽然免疫触发机制参与病毒性心肌炎发病,但是由于糖皮质激素冲击及高剂量免疫球蛋白治疗的疗效迄今尚缺乏明确的临床研究,对血液动力学稳定的病毒性心肌炎不建议糖皮质激素冲击及免疫球蛋白治疗(III, C)。

4.3.2 单纯免疫介导的急性心肌炎和慢性炎症性心肌病

部分急性心肌炎和慢性炎症性心肌病与系统性自身免疫性疾病(如系统性红斑狼疮或皮炎)或器官/系统特异性自身免疫性/炎症性疾病(如炎症性肠病)相关。并发感染刺激的免疫系统病理性激活可能促进了心脏特异性自身免疫疾病的暴发^[29]。伦巴第心肌炎登记研究报告显示,7.2%的急性心肌炎患者有相关的自身免疫性或系统性疾病,尤其在复杂临床表现的患者更为常见(15.4%),且急性心肌炎通常是全身炎症/自身免疫性疾病的首次表现^[105]。

此型心肌炎的治疗依从相关系统性疾病的治疗,尤其是当心肌炎是相关系统性自身免疫性疾病的首发表现时(II a, C)。

4.3.3 ICI 相关心肌炎

ICIs 主要是单克隆抗体,通过阻断免疫检查点或免疫调控点来激活免疫反应,包括细胞毒性 T 淋巴细胞抗原-4, PD-1 及 PD-L1。ICIs 杀死癌细胞同时,可以通过激活免疫系统导致心肌炎^[106]。

ICIs 相关心肌炎死亡率很高,一旦确诊,应首先尽快停用 ICIs 治疗(I, C);其次,静脉注射大剂量糖皮质激素(用法见 4.2.2)(I, C)。如大剂量糖皮质激素效果不佳,可考虑加用麦考酚酯、英夫利昔单抗、抗胸腺细胞球蛋白或阿巴西普(具体用法参照药物说明书)(I, C)。如果病情进展、心肌肌钙蛋白升高、心脏传导异常,则立即转移到监护病房,予机械循环呼吸支持(见 4.2.1),并尽早评估心脏移植指征^[107-110]。关于 ICIs 相关心肌炎的详细分级及推荐建议参照《免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020 版)》^[108]。

4.3.4 EM

EM 通常与化学药物的过敏反应有关(特别是氯氮平、卡马西平、米甲胺四环素和 β -内酰胺抗生素,偶尔疫苗),或与全身疾病有关,如嗜酸

性肉芽肿病伴多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, EGPA)或高嗜酸性综合征(hypereosinophilic syndrome, HES),或寄生虫感染^[23],可见嗜酸性粒细胞浸润(见图 2C、2D)。在极少数情况下,EM 可作为一种副肿瘤事件(如肺癌)与实体器官恶性肿瘤相关。

EM 多影响中年人,男女发病率相似,主要表现为胸痛和呼吸困难,可合并左心室收缩功能障碍,心脏结构和功能异常,也可检测出心内血栓形成(特别是在左心室心尖)。与在其他类型心肌炎中观察到的典型心外膜下 LGE 相比,EM 通常表现为心内膜下 LGE。暴发性表现的患者死亡率或需机械循环支持的发生率超过 26%。

治疗方面应迅速查明和处理病因(II a, C)。特别是在过敏相关的 EM 中,建议立即停用有害物质(I, C),同时使用糖皮质激素(用法见 4.2.2)(II a, C)。阿苯达唑(0.8 g qd)和大剂量糖皮质激素(用法见 4.2.2)应用于犬弓形虫感染相关 EM(II a, C);伊马替尼用于骨髓增生性变异型 HES(具体用法参照药物说明书)(II a, C)。联合免疫抑制治疗,包括糖皮质激素和环磷酰胺、硫唑嘌呤或甲氨蝶呤,可考虑用于治疗 EGPA 和 HES 相关的 EM(具体用法参照药物说明书)(II a, C)^[23]。

4.3.5 GCM

GCM 是一种快速进展的坏死性心肌炎,预后不良,有研究报道年发病率在 0.13 /100 000 左右^[111]。其具体病因尚不明确,目前认为与感染、免疫、遗传等多重因素介导心肌破坏相关。心肌活检可见弥漫或多灶性淋巴细胞浸润,伴多核巨细胞形成,多核巨细胞为单核细胞吞噬心肌细胞形成(见图 2E、2F)。GCM 常表现为急性心力衰竭或心源性休克和室性心动过速或完全性房室阻滞^[111]。

对于 GCM 中暴发性心肌炎患者的治疗,首选抗胸腺细胞球蛋白(具体用法参照药物说明书)联合高剂量糖皮质激素(用法:泼尼松龙 0.5~1.0 mg/(kg·d),随后每隔 7 天减量 5 mg/d,直至最小剂量 5 mg/d 并长期维持)治疗(I, C)^[4,112]。

上述治疗基础上,建议联合环孢素或他克莫司治疗。环孢素起始量 150~300 μ g/L 治疗 3 个月,随后减量为 100~150 μ g/L 至 12 个月,通常维持 >2 年,目标血浆水平为 80~100 ng/L(II a, C)^[4,113-116]。或他克莫司起始量 10~15 μ g/L 治疗 6 个月,随后减量为 5~10 μ g/L 至 12 个月^[4]。在后期维持治疗阶段,可根据是否存在复发病状及药物不良反应综合考

虑减量(环孢素 75~100 $\mu\text{g/L}$, 他克莫司 5~10 $\mu\text{g/L}$) (II a, C)^[4]。

对于上述方案反应不佳者,可联合应用吗替麦考酚酯 1.5~2.0 $\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 或硫唑嘌呤 1.0~2.0 $\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{d})$ 治疗(II a, C)^[4]。

GCM 患者有致死性室性心动过速的高风险,通常建议所有患者植入 ICD,包括那些心功能完全恢复的患者(II a, C)^[58]。

4.3.6 心脏结节病(cardiac sarcoidosis, CS)心肌炎

结节病是一种病因不明的多系统、肉芽肿性疾病。多器官受累,肺部和淋巴结受累常见,约 5% 的肺/系统性结节病患者有心脏受累^[117]。心肌活检见非干酪样(非坏死性)肉芽肿形成,伴局灶的淋巴细胞浸润和纤维化^[111]。主要表现是传导异常、室性心律失常和心力衰竭。

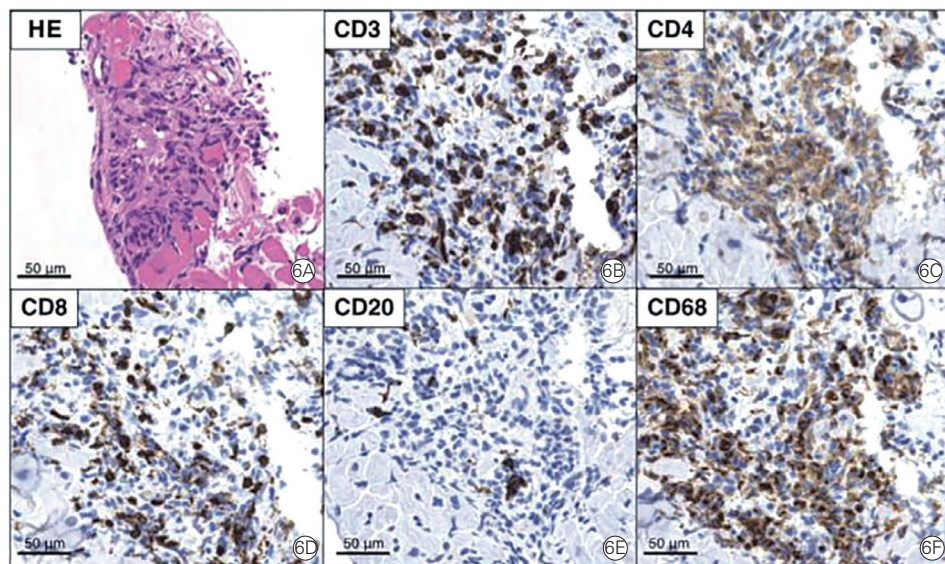
推荐糖皮质激素治疗(用法见 4.2.2)(II a, C),并结合评估治疗反应确定糖皮质激素个体化用药的

最佳剂量。甲氨蝶呤常作为二线药物用于难治性病例或糖皮质激素不耐受患者(具体用法参照药物说明书)(II b, C)。其他用于 CS 的治疗药物包括硫唑嘌呤、环磷酰胺、英夫利昔单抗等(具体用法参照药物说明书)(II b, C)^[118-121]。

4.3.7 SARS-CoV-2 感染疫苗(简称新冠疫苗)相关心肌炎

新冠疫苗接种后有研究发现疫苗相关的心肌炎风险增加,但仍远低于病毒感染后心肌炎的风险。心肌炎通常发生在第二次接种疫苗后的几天内,并以胸痛为最常见症状^[122-124],少数表现为暴发性心肌炎,也有报道表现为嗜酸性心肌炎的组织学特征^[125-126],见图 6。

对于新冠疫苗接种后的心肌炎,尚未建立特异性治疗策略。除了使用糖皮质激素和免疫球蛋白外(用法见 4.2.2),使用非甾体类抗炎药物和秋水仙碱(具体用法参照药物说明书)也是有效的^[124]。



注:HE:苏木素-伊红。

图 6 新型冠状病毒感染疫苗相关心肌炎 HE 染色(6A)及免疫组化染色(6B-6F)代表性图片^[4]

5 预后

急性心肌炎患者的预后差异大,近 50% 的急性心肌炎患者可完全恢复,25% 可能迁延成慢性心肌炎,也有部分因病情恶化死亡^[127-128]。心肌炎的预后与病因、临床表现、实验室检查阳性结果及所处疾病阶段有关^[129]。左心室功能正常或接近正常

的患者预后一般较好^[130],GCM、合并双心室功能不全的心肌炎患者预后差^[129-132]。EMB 检测到病毒核酸对预后预测的作用有争议^[127-131]。对疑似心肌炎患者,NYHA 心功能分级 III、IV 级,心肌肌钙蛋白反复阳性、心肌活检病理染色免疫细胞浸润阳性的患者预后差^[132]。

指南指导专家组(按姓氏汉语拼音排序):葛均波(复旦大学附属中山医院), 惠汝太(中国医学科学院阜外医院), 廖玉华(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 李为民(哈尔滨医科大学第一附属医院), 汪道文(华中科技大学同济医学院附属同济医院), 杨英珍(复旦大学附属中山医院)

指南撰写专家组(按姓氏汉语拼音排序):陈瑞珍(复旦大学附属中山医院), 韩慧媛(山西省心血管病医院), 金航(复旦大学附属中山医院), 金玮(上海交通大学附属瑞金医院), 荆志成(广东省人民医院), 康连鸣(中国医学科学院阜外医院), 李明辉(复旦大学附属中山医院), 刘莹(大连医科大学附属第一医院), 李新立(南京医科大学第一附属医院), 宋雷(中国医学科学院阜外医院), 田庄(北京协和医院), 伍伟锋(广西医科大学第一附属医院), 虞莹(复旦大学附属中山医院), 袁璟(华中科技大学同济医学院附属协和医院), 苑海涛(山东第一医科大学附属省立医院), 赵德超(哈尔滨医科大学第一附属医院), 邹玉宝(中国医学科学院阜外医院)

致谢: 特别鸣谢美国全国儿童医院托莱多分院熊丁丁教授给与的指导!

利益冲突: 所有编写人员均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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, 2648a-2648d. DOI: 10.1093/eurheartj/eh210.
- [2] 中华医学会心血管病学分会精准医学学组, 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 [J]. *中华心血管病杂志*, 2017, 45 (9): 742-752. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2017.09.004.
- [3] 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. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.120.007405.
- [4] Nagai T, Inomata T, Kohno T, et al. JCS 2023 guideline on the diagnosis and treatment of myocarditis[J]. *Circ J*, 2023, 87(5): 674-754. DOI: 10.1253/circj.CJ-22-0696.
- [5] Aretz HT, Billingham ME, Edwards WD, et al. Myocarditis: a histopathologic definition and classification[J]. *Am J Cardiol Pathol*, 1987, 1(1): 3-14.
- [6] Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria[J]. *Hum Pathol*, 1987, 18(6): 619-624. DOI: 10.1016/s00468177(87)80363-5.
- [7] Maisch B, Ruppert V, Pankuweit S. Management of fulminant myocarditis: a diagnosis in search of its etiology but with therapeutic options[J]. *Curr Heart Fail Rep*, 2014, 11(2): 166-177. DOI: 10.1007/s11897-014-0196-6.
- [8] 陈瑞珍, 杨英珍, 郭棋, 等. 病毒性心肌炎心内膜心肌活检组织中多种病毒基因检测的初步探讨 [J]. *中华心血管病杂志*, 1999, 27(6): 416-417. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.1999.06.004.
- [9] Sagar S, Liu PP, Cooper LT Jr. Myocarditis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9817): 738-747. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60648-X.
- [10] Rose NR. Myocarditis: infection versus autoimmunity[J]. *J Clin Immunol*, 2009, 29(6): 730-737. DOI: 10.1007/s10875-009-9339-z.
- [11] Heinzerling L, Ott PA, Hodi FS, et al. Cardiotoxicity associated with CTLA4 and PD1 blocking immunotherapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2016, 4: 50. DOI: 10.1186/s40425-016-0152-y.
- [12] Ji C, Roy MD, Golas J, et al. Myocarditis in cynomolgus monkeys following treatment with immune checkpoint inhibitors[J]. *Clin Cancer Res*, 2019, 25(15): 4735-4748. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4083.
- [13] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013[J]. *Lancet*, 2015, 386(9995): 743-800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- [14] Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis[J]. *Clin Res Cardiol*, 2014, 103(9): 743-751. DOI: 10.1007/s00392-014-0709-z.
- [15] Wang ZH, Liao YH, Yuan J, et al. Continued elevation of plasma IL-4 and IL-17 predicts the progression from VMC to DCM[J]. *Dis Markers*, 2020, 2020: 9385472. DOI: 10.1155/2020/9385472.
- [16] Al-Biltagi M, Issa M, Hagar HA, et al. Circulating cardiac troponins levels and cardiac dysfunction in children with acute and fulminant viral myocarditis[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(10): 1510-1516. DOI: 10.1111/j.1651-2227.2010.01882.x.
- [17] Heymans S. Myocarditis and heart failure: need for better diagnostic, predictive, and therapeutic tools[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(11): 1279-1280. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm111.
- [18] Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis[J]. *Heart*, 2012, 98(11): 835-840. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301686.
- [19] 杨昌生, 虞勇, 杨英珍, 等. 应用 VP-1 蛋白的合成肽抗原检测心肌炎患者血清中科萨奇 B 病毒 IgM 抗体 [J]. *中国心血管杂志*, 1997, 2(3): 165-168. DOI: CNKI:SUN:XIXG.0.1997-03-010.
- [20] 杨英珍. 病毒性心脏病 [M]. 上海: 上海科技出版社, 2001: 100-102.
- [21] 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(12): 1452-1458. DOI: 10.1002/ejhf.606.
- [22] Maleszewski JJ, Orellana VM, Hodge DO, et al. Long-term risk of recurrence, morbidity and mortality in giant cell myocarditis[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(12): 1733-1738. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.03.023.
- [23] Brambatti M, Matassini MV, Adler ED, et al. Eosinophilic myocarditis: Characteristics, treatment, and outcomes[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 70(19): 2363-2375. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.09.023.
- [24] Pei JH, Li N, Chen JZ, et al. The predictive values of beta1-adrenergic and M2 muscarinic receptor autoantibodies for sudden cardiac death in patients with chronic heart failure[J]. *Eur J Heart Fail*, 2012, 14(8): 887-894. DOI: 10.1093/eurjhf/hfs082.
- [25] Xiao H, Wang M, Du YM, et al. Arrhythmogenic autoantibodies against calcium channel lead to sudden death in idiopathic dilated cardiomyopathy[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(3): 264-270. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq198.
- [26] Yu HY, Pei JH, Liu XY, et al. Calcium channel autoantibodies predicted sudden cardiac death and all-cause mortality in patients

- with ischemic and nonischemic chronic heart failure[J]. *Dis Markers*, 2014, 2014: 796075. DOI: 10.1155/2014/796075.
- [27] 叶任高. 内科学(第 6 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2004: 892-898, 933-936.
- [28] Ukena C, Mahfoud F, Kindermann I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis[J]. *Eur J Heart Fail*, 2011, 13(4): 398-405. DOI: 10.1093/eurjhf/hfq229.
- [29] Rosier L, Zouaghi A, Barré V, et al. High risk of sustained ventricular arrhythmia recurrence after acute myocarditis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(3): 848. DOI: 10.3390/jcm9030848.
- [30] Baksi AJ, Kanaganayagam GS, Prasad SK. Arrhythmias in viral myocarditis and pericarditis[J]. *Card Electrophysiol Clin*, 2015, 7(2): 269-281. DOI: 10.1016/j.ccep.2015.03.009.
- [31] Ammirati E, 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. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.026386.
- [32] Morimoto S, Kato S, Hiramitsu S, et al. Narrowing of the left ventricular cavity associated with transient ventricular wall thickening reduces stroke volume in patients with acute myocarditis[J]. *Circ J*, 2003, 67(6): 490-494. DOI: 10.1253/circj.67.490.
- [33] Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, et al. Transient ventricular wall thickening in acute myocarditis: a serial echocardiographic and histopathologic study[J]. *Jpn Circ J*, 2001, 65(10): 863-866. DOI: 10.1253/jcj.65.863.
- [34] Pinamonti B, Alberti E, Cigalotto A, et al. Echocardiographic findings in myocarditis[J]. *Am J Cardiol*, 1988, 62(4): 285-291. DOI: 10.1016/0002-9149(88)90226-3.
- [35] Løgstrup BB, Nielsen JM, Kim WY, et al. Myocardial oedema in acute myocarditis detected by echocardiographic 2D myocardial deformation analysis[J]. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*, 2016, 17(9): 1018-1026. DOI: 10.1093/ehjci/jev302.
- [36] Bhatia S, Anstine C, Jaffe AS, et al. Cardiac magnetic resonance in patients with elevated troponin and normal coronary angiography[J]. *Heart*, 2019, 105(16): 1231-1236. DOI: 10.1136/heartjnl-2018-314631.
- [37] 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(24): 3158-3176. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.09.072.
- [38] 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. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.11.022.
- [39] Luetkens JA, Homsí R, Dabir D, et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance for short-term follow-up in acute myocarditis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(7): e003603. DOI: 10.1161/JAHA.116.003603.
- [40] Lurz P, Luecke C, Eitel I, et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-Trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 67(15): 1800-1811. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.013.
- [41] Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin-positive patients without coronary artery disease[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(23): 2869-2879. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp328.
- [42] Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(18): 1604-1615. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.007.
- [43] Berg J, Kottwitz J, Baltensperger N, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in myocarditis reveals persistent disease activity despite normalization of cardiac enzymes and inflammatory parameters at 3-month follow-up[J]. *Circ Heart Fail*, 2017, 10(11): e004262. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004262.
- [44] 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. DOI: 10.1016/j.carpath.2011.10.001.
- [45] Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2012, 59(9): 779-792. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.074.
- [46] 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: Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(24): 3076-3093. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm456.
- [47] Maisch B, Richter A, Sandmoeller A, et al. BMBF-Heart Failure Network. Inflammatory dilated cardiomyopathy (DCMI)[J]. *Herz*, 2005, 30(6): 535-544. DOI: 10.1007/s00059-005-2730-5.
- [48] Liu W, Feng W, Wang F, et al. Osteoprotegerin/RANK/RANKL axis in cardiac remodeling due to immuno-inflammatory myocardial disease[J]. *Exp Mol Pathol*, 2008, 84(3): 213-217. DOI: 10.1016/j.yexmp.2008.02.004.
- [49] Imanaka-Yoshida K, Hiroe M, Yasutomi Y, et al. Tenascin-C is a useful marker for disease activity in myocarditis[J]. *J Pathol*, 2002, 197(3): 388-394. DOI: 10.1002/path.1131.
- [50] Murphy L, McGuckin M, Giblin G, et al. The role of endomyocardial biopsy in suspected myocarditis in the contemporary era: a 10-year National Transplant Centre experience[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2021, 54: 107366. DOI: 10.1016/j.carpath.2021.107366.
- [51] Cooper LT Jr. Myocarditis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360: 1526-1538.
- [52] She RC, Hammond EH. Utility of immunofluorescence and electron microscopy in endomyocardial biopsies from patients with unexplained heart failure[J]. *Cardiovasc Pathol*, 2010, 19(4): e99-105. DOI: 10.1016/j.carpath.2009.04.004.
- [53] 《中华心血管病杂志》编辑委员会心肌炎心肌病对策专题组. 关于成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准和采纳世界卫生组织及国际心脏病学联合会工作组关于心肌病定义和分类的意见[J]. *中国循环杂志*, 2001, 16(4): 307-308.
- [54] 王家鑫, 杨凯, 赵世华. 2020 SCMR 心血管磁共振临床指征专家共识解读[J]. *磁共振成像*, 2021, 12(5): 85-89. DOI: 10.12015/issn.1674-8034.2021.05.019.
- [55] Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update

- of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation. Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(21): 2719-2747. DOI: 10.1093/eurpace/eus305.
- [56] January CT, Wann LS, Alpert JS, et al. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(21): e1- e76. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.03.022.
- [57] Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology (ESC). Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC)[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36(41): 2793-2867. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv316.
- [58] 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]. *Heart Rhythm*, 2018, 15(10): e73-e189. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.10.036.
- [59] Wu Q, Qi B, Liu Y, et al. Mechanisms underlying protective effects of trimetazidine on endothelial progenitor cells biological functions against H2O2-induced injury: involvement of antioxidation and Akt/eNOS signaling pathways[J]. *Eur J Pharmacol*, 2013, 707(1-3): 87-94. DOI: 10.1016/j.ejphar.2013.03.027.
- [60] Fantini E, Demaison L, Sentex E, et al. Some biochemical aspects of the protective effect of trimetazidine on rat cardiomyocytes during hypoxia and reoxygenation[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 1994, 26(8): 949-958. DOI: 10.1006/jmcc.1994.1116.
- [61] 于昆, 汪英男, 任毅, 等. 曲美他嗪治疗急性病毒性心肌炎疗效的荟萃分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2014, 24: 6139-6141. DOI: 10.11816/cn.ni.2014-143898.
- [62] 赵美华, 张琼, 姜坚, 等. 曲美他嗪对急性病毒性心肌炎的治疗价值 [J]. *中华心血管病杂志*, 2003, 31(z1): 243-245. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.2003.z1.226.
- [63] Geromel V, Rotig A, Munnich A, et al. Coenzyme Q10 depletion is comparatively less detrimental to human cultured skin fibroblasts than respiratory chain complex deficiencies[J]. *Free Radic Res*, 2002, 36 (4): 375-379. DOI: 10.1080/10715760290021216.
- [64] Groneberg DA, Kindermann B, Althammer M, et al. Coenzyme Q10 affects expression of genes involved in cell signalling, metabolism and transport in human CaCo-2 cells[J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2005, 37(6): 1208-1218. DOI: 10.1016/j.biocel.2004.11.017.
- [65] Basso C, Carturan E, Corrado D, et al. Myocarditis and dilated cardiomyopathy in athletes: diagnosis, management and recommendations for sport activity[J]. *Cardiol Clin*, 2007, 25 (3): 423-429. DOI: 10.1016/j.ccl.2007.08.008.
- [66] Pelliccia A, Fagard R, Bjørnstad HH, et al. Recommendations for competitive sports participation in athletes with cardiovascular disease: a consensus document from the Study Group of Sports Cardiology of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology and the Working Group of Myocardial and Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology[J]. *Eur Heart J*, 2005, 26 (14): 1422-1445. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi325.
- [67] Schwaab B, Kindermann I, Bjarnason-Wehrens B, et al. Viral myocarditis: a forbidden indication for cardiac rehabilitation?[J]. *Eur J Prev Cardiol*, 2022, 29(15): 2064-2068. DOI: 10.1093/eurjpc/zwaa159.
- [68] Kondo T, Okumura T, Shibata N, et al. Differences in prognosis and cardiac function according to required percutaneous mechanical circulatory support and histological findings in patients with fulminant myocarditis: insights from the CHANGE PUMP 2 Study[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(4): e023719. DOI: 10.1161/JAHA.121.023719.
- [69] Annamalai SK, Esposito ML, Jorde L, et al. The Impella microaxial flow catheter is safe and effective for treatment of myocarditis complicated by cardiogenic shock: an analysis from the global cVAD registry[J]. *J Card Fail*, 2018, 24(10): 706-710. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.09.007.
- [70] 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. DOI: 10.1007/s12265-018-9820-2.
- [71] Pahuja M, Adegala O, Mishra T, et al. Trends in the incidence of in-hospital mortality, cardiogenic shock, and utilization of mechanical circulatory support devices in myocarditis (analysis of national inpatient sample data, 2005-2014)[J]. *J Card Fail*, 2019, 25(6): 457-467. DOI: 10.1016/j.cardfail.2019.04.012.
- [72] Cardenas VJ Jr, Lynch JE. Mechanical ventilation and acute respiratory distress syndrome[J]. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*, 2006, 18(1): 8-12. DOI: 10.1053/j.semtvs.2006.01.002.
- [73] 中华医学会重症医学分会. 急性肺损伤 / 急性呼吸窘迫综合征诊断和治疗指南 (2006) [J]. *中国实用外科杂志*, 2007, 27(1): 1-6.
- [74] Sevransky JE, Levy MM, Marini JJ. Mechanical ventilation in sepsis-induced acute lung injury/acute respiratory distress syndrome: an evidence-based review[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32 (11 Suppl): S548-S553. DOI: 10.1097/01.ccm.0000145947.19077.25.
- [75] Tasaka S, Ohshimo S, Takeuchi M, et al. ARDS Clinical Practice Guideline 2021[J]. *J Intensive Care*, 2022, 10(1): 32. DOI: 10.1186/s40560-022-00615-6.
- [76] Chu S, Sun P, Zhang Y, et al. Intra-aortic balloon pump on in-hospital outcomes of cardiogenic shock: findings from a nationwide registry, China[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(4): 3286-3294. DOI: 10.1002/ehf2.13479.
- [77] Samuelsson A, Towers TL, Ravetch JV. Anti-inflammatory activity of IVIG mediated through the inhibitory Fc receptor[J]. *Science*, 2001, 291(5503): 484-486. DOI: 10.1126/science.291.5503.484.
- [78] 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. DOI: 10.1038/s41569-020-00435-x.
- [79] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20211206-01056.
- [80] Zhou N, Zhao Y, Jiang J, et al. Impact of mechanical circulatory support and immunomodulation therapy on outcome of patients with fulminant myocarditis: Chinese registry of fulminant myocarditis[J].

- Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1): 350. DOI: 10.1038/s41392-021-00700-6.
- [81] Li S, Xu S, Li C, et al. A life support-based comprehensive treatment regimen dramatically lowers the in-hospital mortality of patients with fulminant myocarditis: a multiple center study[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(3): 369-380. DOI: 10.1007/s11427-018-9501-9.
- [82] Li C, Zhao M, Xiao L, et al. Prognostic value of elevated levels of plasma n-acetylneuraminic acid in patients with heart failure[J]. *Circ Heart Fail*, 2021, 14(11): e008459. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008459.
- [83] Wang D, Li S, Jiang J, et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis[J]. *Sci China Life Sci*, 2019, 62(2): 187-202. DOI: 10.1007/s11427-018-9385-3.
- [84] Apostolopoulou SC, Vagenakis GA, Tsoutsinos A, et al. Ambulatory intravenous inotropic support and or levosimendan in pediatric and congenital heart failure: safety, survival, improvement, or transplantation[J]. *Pediatr Cardiol*, 2018, 39(7): 1315-1322. DOI: 10.1007/s00246-018-1897-5.
- [85] Schweigmann U, Velik-Salchner C, Kilo J, et al. How mechanical circulatory support helps not to need it--new strategies in pediatric heart failure[J]. *Artif Organs*, 2011, 35(11): 1105-1109. DOI: 10.1111/j.1525-1594.2011.01348.x.
- [86] Busani S, Pasetto A, Ligabue G, et al. Levosimendan in a case of severe peri-myocarditis associated with influenza A/H1N1 virus[J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(6): 1011-1013. DOI: 10.1093/bja/aes413.
- [87] Cholley B, Levy B, Fellahi JL, et al. Levosimendan in the light of the results of the recent randomized controlled trials: an expert opinion paper[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 385. DOI: 10.1186/s13054-019-2674-4.
- [88] Vally S, Ferdynus C, Persichini R, et al. Impact of levosimendan on weaning from peripheral venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in intensive care unit[J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 24. DOI: 10.1186/s13613-019-0503-1.
- [89] Affronti A, di Bella I, Carino D, et al. Levosimendan may improve weaning outcomes in venoarterial ECMO patients[J]. *ASAIO J*, 2013, 59(6): 554-557. DOI: 10.1097/MAT.0b013e3182a4b32e.
- [90] Roubille F, Tournoux F, Roubille C, et al. Management of pericarditis and myocarditis: could heart-rate-reducing drugs hold a promise?[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2013, 106(12): 672-679. DOI: 10.1016/j.acvd.2013.06.047.
- [91] Kopterides P, Theodorakopoulou M, Ilias I, et al. Interrelationship between blood and tissue lactate in a general intensive care unit: a subcutaneous adipose tissue microdialysis study on 162 critically ill patients[J]. *J Crit Care*, 2012, 27(6): 742, e9-18. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.08.003.
- [92] Jensen LD, Marchant DJ. Emerging pharmacologic targets and treatments for myocarditis[J]. *Pharmacol Ther*, 2016, 161: 40-51. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2016.03.006.
- [93] Gong T, Liu L, Jiang W, et al. DAMP-sensing receptors in sterile inflammation and inflammatory diseases[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(2): 95-112. DOI: 10.1038/s41577-019-0215-7.
- [94] Kuhl U, Pauschinger M, Schwimmbeck PL, et al. Interferon-beta treatment eliminates cardiotropic viruses and improves left ventricular function in patients with myocardial persistence of viral genomes and left ventricular dysfunction[J]. *Circulation*, 2003, 107(22): 2793-2798. DOI: 10.1161/01.CIR.0000072766.67150.51.
- [95] Krueger GR, Ablashi DV. Human herpesvirus-6: a short review of its biological behaviour[J]. *Intervirol*, 2003, 46(5): 257-269. DOI: 10.1159/000073205.
- [96] 杨英珍, 陈瑞珍. 急性病毒性心肌炎的药物性治疗观察[J]. *中华心血管病杂志*, 1999, 27(6): 413-415. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3758.1999.06.003.
- [97] Liu ZL, Liu ZJ, Liu JP, et al. Herbal medicines for viral myocarditis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 8: CD003711. DOI: 10.1002/14651858.CD003711.pub5.
- [98] 何梅, 罗梦林, 陈路佳, 等. 黄芪注射液辅助治疗病毒性心肌炎的系统评价[J]. *中国药房*, 2010, 21(48): 4570-4575.
- [99] Piao YL, Liang XC. Astragalusmembranaceus injection combined with conventional treatment for viral myocarditis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Chin J Integr Med*, 2014, 20(10): 787-791. DOI: 10.1007/s11655-014-1825-3.
- [100] 卞洲艳, 唐其柱. 黄芪注射液治疗病毒性心肌炎疗效的系统评价[EB/OL]. 北京: 中国科技论文在线. (2013-09-23)[2024-04-16]. <http://www.paper.edu.cn/releasepaper/content/201309-323>.
- [101] 于永慧, 汪翼. 黄芪治疗病毒性心肌炎的研究进展[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2005, 20(8): 807-808. DOI: 10.3969/j.issn.1003-515X.2005.08.047.
- [102] Lu SC, Zhang JP, Zhu YP, et al. A randomized clinical study on optimum proposal of integration of disease and syndrome to treat viral myocarditis[J]. *Chin J Integr Med*, 2015, 21(3): 176-182. DOI: 10.1007/s11655-014-1815-5.
- [103] 杨英珍, 陈瑞珍, 张寄南, 等. 中西医结合治疗扩张型心肌病的临床观察[J]. *中国中西医结合杂志*, 2001, 21(4): 254-256. DOI: 10.3321/j.issn:1003-5370.2001.04.006.
- [104] Zhu YS, Li YL, Ju JQ, et al. Oral chinese herbal medicine for treatment of dilated cardiomyopathy: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2016, 2016: 1819794. DOI: 10.1155/2016/1819794.
- [105] Ammirati E, Cipriani M, Moro C, et al. Clinical presentation and outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: Multicenter Lombardy Registry[J]. *Circulation*, 2018, 138(11): 1088-1099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319.
- [106] Bonaca MP, Olenchock BA, Salem JE, et al. Myocarditis in the setting of cancer therapeutics: proposed case definitions for emerging clinical syndromes in cardio-oncology[J]. *Circulation*. 2019, 140(2): 80-91. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.034497.
- [107] Zhang L, Awadalla M, Mahmood SS, et al. Cardiovascular magnetic resonance in immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(18): 1733-1743. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa051.
- [108] 中国抗癌协会整合肿瘤心脏病学分会, 中华医学会心血管病学分会肿瘤心脏病学学组, 中国医师协会心血管内科医师分会肿瘤心脏病学专业委员会, 等. 免疫检查点抑制剂相关心肌炎监测与管理中国专家共识(2020版)[J]. *中国肿瘤临床*, 2020, 47(20): 1027-1038. DOI: 10.3969/j.issn.1000-8179.2020.20.148.
- [109] Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, et al. NCCN guidelines insights: management of immunotherapy-related toxicities, version 1.2020[J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18(3): 230-241. DOI: 10.6004/jncn.2020.0012.
- [110] Nguyen LS, Bretagne M, Arrondeau J, et al. Reversal of immune-checkpoint inhibitor fulminant myocarditis using personalized-dose-

- adjusted abatacept and ruxolitinib: proof of concept[J]. *J Immunother Cancer*, 2022, 10(4): e004699. DOI: 10.1136/jitc-2022-004699.
- [111] Okura Y, Dec GW, Hare JM, et al. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41(2): 322-329. DOI: 10.1016/s0735-1097(02)02715-8.
- [112] 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. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.112.969261.
- [113] Cooper LT Jr, Hare JM, Tazelaar HD, et al. Usefulness of immunosuppression for giant cell myocarditis[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102 (11): 1535-1539. DOI: 10.1016/j.amjcard.2008.07.041.
- [114] Ammirati E, Oliva F, Belli O, et al. Giant cell myocarditis successfully treated with antithymocyte globuline and extracorporeal membrane oxygenation for 21 days[J]. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*, 2016, 17 Suppl 2: e151-e153. DOI: 10.2459/JCM.0000000000000250.
- [115] Suarez-Barrientos A, Wong J, Bell A, et al. Usefulness of rabbit anti-thymocyte globulin in patients with giant cell myocarditis[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 116(3): 447-451. DOI: 10.1016/j.amjcard.2015.04.040.
- [116] Ma JI, Ammirati E, Brambatti M, et al. Biventricular intravascular microaxial blood pumps and immunosuppression as a bridge to recovery in giant cell myocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol Case Rep*, 2020, 2 (10): 1484-1488. DOI: 10.1016/j.jaccas.2020.05.107.
- [117] Birnie DH, Nery PB, Ha AC, et al. Cardiac sarcoidosis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(4): 411-421. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.03.605.
- [118] Fussner LA, Karlstedt E, Hodge DO, et al. Management and outcomes of cardiac sarcoidosis: a 20-year experience in two tertiary care centres[J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20 (12): 1713-1720. DOI: 10.1002/ejhf.1319.
- [119] Veronese G, Cipriani M, Petrella D, et al. Recurrent cardiac sarcoidosis after heart transplantation[J]. *Clin Res Cardiol*, 2019, 108(10): 1171-1173. DOI: 10.1007/s00392-019-01485-z.
- [120] Birnie D, Beanlands RSB, Nery P, et al. Cardiac sarcoidosis multi-center randomized controlled trial (CHASM CS-RCT)[J]. *Am Heart J*, 2020, 220: 246-252. DOI: 10.1016/j.ahj.2019.10.003.
- [121] Harper LJ, McCarthy M, Ribeiro Neto ML, et al. Infliximab for refractory cardiac sarcoidosis[J]. *Am J Cardiol*, 2019, 124(10): 1630-1635. DOI: 10.1016/j.amjcard.2019.07.067.
- [122] Witberg G, Barda N, Hoss S, et al. Myocarditis after Covid-19 vaccination in a large health care organization[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(23): 2132-2139. DOI: 10.1056/NEJMoa2110737.
- [123] Mevorach D, Anis E, Cedar N, et al. Myocarditis after BNT162b2 mRNA vaccine against COVID-19 in Israel[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(23): 2140-2149. DOI: 10.1056/NEJMoa2109730.
- [124] Bozkurt B, Kamat I, Hotez PJ. Myocarditis with COVID-19 mRNA vaccines[J]. *Circulation*, 2021, 144(6): 471-484. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056135.
- [125] Ohtani K, Takahama S, Kato S, et al. Acute necrotizing eosinophilic myocarditis after COVID-19 vaccination[J]. *Eur Heart J*, 2022, 43(27): 2640. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac239.
- [126] Kimura M, Hashimoto T, Noda E, et al. Fulminant necrotizing eosinophilic myocarditis after COVID-19 vaccination survived with mechanical circulatory support[J]. *ESC Heart Fail*, 2022, 9(4): 2732-2737. DOI: 10.1002/ehf2.13962.
- [127] Magnani JW, Dec GW. Myocarditis: current trends in diagnosis and treatment[J]. *Circulation*, 2006, 113(6): 876-890. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.584532.
- [128] Schultheiss HP, Kühl U, Cooper LT. The management of myocarditis[J]. *Eur Heart J*, 2011, 32(21): 2616-2625. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr165.
- [129] Caforio AL, 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. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm076.
- [130] Imazio M, Cooper LT. Management of myopericarditis[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2013, 11(2): 193-201. DOI: 10.1586/erc.12.184.
- [131] McCarthy RE 3rd, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Long-term outcome of fulminant myocarditis as compared with acute (nonfulminant) myocarditis[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(10): 690-695. DOI: 10.1056/NEJM200003093421003.
- [132] Feldman AM, McNamara D. Myocarditis[J]. *N Engl J Med*, 2000, 343(19): 1388-1398. DOI: 10.1056/NEJM200011093431908.

(收稿日期:2024-04-16)

(编辑:王宝茹)