

心肌炎治疗现状与新进展

盛子洵 向 平

(重庆医科大学附属儿童医院·国家儿童健康与疾病临床医学研究中心·

儿童发育疾病研究教育部重点实验室·儿童代谢与炎症性疾病重庆市重点实验室,重庆400042)

【摘要】 心肌炎是一种由感染等多种因素引发的心肌炎症性疾病,其核心病理生理过程主要涉及病毒直接损伤与免疫介导的心肌损害。临床表现异质性强,诊断依赖于临床表现、试验室检验结果及心脏磁共振等检查的综合评估。治疗上以支持治疗和心力衰竭的标准管理为核心,针对性的抗病毒及免疫调节治疗目前缺乏高级别循证医学证据,疗效存在争议。预后差异显著,部分患者可完全康复,部分则可能进展为扩张型心肌病。因此,早期识别、急性期积极支持以及长期规范随访是改善预后的关键。

【关键词】 儿童心肌炎;治疗

1 引言

1.1 疾病定义与流行病学

心肌炎是指由感染性或非感染性因素(包括免疫异常、药物作用等)所引发的心肌炎症性疾病^[1],其诊断建立于组织学、免疫学等综合判断基础之上,目前该疾病的实际发病与患病情况在人群中尚未明确。现有研究提示,心肌炎在儿童群体中呈现双峰型的年龄分布特征,性别与疾病的严重程度、预后等也有一定关系,但年龄、性别等因素如何影响病情严重程度仍有待进一步明确^[2,3]。

1.2 病因与病理生理

心肌炎的病因多样,最常见原因是病毒感染以及随之发生的免疫介导反应。近年来心肌炎相关病毒谱系研究获得了新进展^[1]。既往我们通常把肠道病毒和腺病毒视为主要病原体,但随着心内膜心肌活检(EMB)与聚合酶链反应(PCR)技术的应用,发现细小病毒B19(PVB19)和人类疱疹病毒6型(HHV-6)目前更为常见;其他如流感病毒、风疹病毒等也可致病。除病毒感染外,心肌炎亦可由包括细菌、真菌、支原体、及寄生虫等非病毒病原体引起,且有毒物质、重金属、低环境温度都可能成为心肌炎的病因^[4,5]。不仅如此,一些心肌炎也可能与某些精神类药物、肿瘤相关药物和抗生素的使用以及自身免疫疾病等有关。

病毒感染作为心肌炎的主要诱因已得到普遍认可。根据既往动物实验研究发现,心肌炎的核心病理特征包括病毒侵入心肌细胞导致其损伤和死亡;以单核细胞为主的免疫细胞在心肌组织中浸润

以进一步损伤心肌细胞^[6-8],以及高水平炎症因子干扰心肌细胞与间质细胞正常功能、破坏基质蛋白结构等,导致心肌细胞严重受损,心脏收缩功能显著下降,且这些损伤可能持续存在数月甚至数年^[9]。

1.3 临床重要性

目前心肌炎仍是儿科临床实践中面临的重要难题之一^[6]。临床统计资料显示,心肌炎患者预后存在显著差异:部分患者可能完全康复,而部分患者可能进展为不可逆的心肌损伤。因此,心肌炎不管是早期诊断还是后续治疗干预,均很重要。在很多情况下,医务人员需在诊断尚未明确时作出诊疗决策,凸显了该领域当前研究中面临的挑战。

2 诊断与临床表现

2.1 诊断标准与工具

心肌炎病理学最初的认知奠定了以组织学改变为基础的诊断体系,故EMB仍是临床上诊断该病的金标准(如达拉斯标准)。然而既往研究显示,达拉斯标准在敏感度方面存在一定局限性:如资料显示单次EMB中,通过组织学改变确诊的病例仅约25%,且活检诊断在临床中尚未广泛应用,大部分患者未能进行活检检查^[3,10]。虽然仍有专家建议将活检纳入临床诊断首选,但鉴于心肌活检的局限性、儿童行心导管检查后并发症出现的较高风险性以及心脏影像学技术的迅速发展和广泛应用等,现今心肌炎的诊断范式已逐渐脱离单纯依赖病理结果^[11],转向以临床表现为诊断切入点,并结合一系列无创性心脏影像学及实验室检查等,进行综合判断。

2.2 临床表现

儿童心肌炎多为急性发作,临床表现呈高度异质性且缺乏特异性,轻症者可完全无症状,严重者可出现心功能不全甚至心源性休克等。且常与某些其他感染性疾病同时存在。约三分之二患者发病前存在前期病毒感染史,出现呼吸道、肠道等相关症状,常伴发热、咳嗽或腹泻等感染表现^[1,2,6]。心肌炎相关临床表现主要包括乏力、气促、呕吐、腹痛及胸痛等,典型体征可有呼吸加快、心律失常、肝脏肿大和外周水肿等。

3 治疗

3.1 一般治疗与监测

在心肌炎的综合治疗中,心功能不全的干预是其治疗核心^[2]。同时,多项基础治疗和管理如绝对的休息、液体量的管理、吸氧以及心血管状态的密切监测等,也是治疗的基本准则。

统计资料显示,约88.2%-100%的心肌炎患者可出现心电图的异常^[12],且异常形式多样、缺乏特异性。存在心律失常的心肌炎患者其住院期间死亡风险、心源性休克发生率、机械循环支持应用率等需求均显著增高^[13]。急性心肌炎患者的心电图往往呈现动态演变特征,随着疾病进展,原有异常可能加重或出现新征象;若出现QT间期延长、异常QRS波、高度传导阻滞等均提示疾病风险更高、预后更差,因此临床实践中建议对疑似或确诊心肌炎的患者进行连续动态心电监测。且有研究证实,在一些接受肿瘤相关药物治疗的患者中,更早出现的心肌炎病例发展到后期可能病情更严重,所以对患者的心律、心肌酶动态变化、心室壁运动及心输出量等多项指标的尽早并持续评估都是疾病发展监测的关键^[6,14,15]。

一项分析近30年环境温度对全球心肌炎的影响的研究表示,低环境温度和低体温不仅影响心脏功能、心肌炎的恢复,还影响心肌炎的病死率。所以监测环境温度及体温、及时保暖可能也是患者管理的重要措施^[16]。

3.2 药物治疗

3.2.1 一般药物治疗 在心肌炎治疗中,心肌保护及心肌营养必不可少。最常用药物是维生素C和辅酶Q10(CQ10)。有研究证实,CQ10和脂肪酸氧化酶抑制剂曲美他嗪联合使用可减轻炎症、调节心脏代谢、改善肌钙蛋白和提高心脏左心射血分数

(LVEF)^[17]。

3.2.2 抗病毒治疗 目前,心肌炎治疗尚缺乏经过严格临床试验验证的特异性抗病毒治疗方案,也无明确指南建议常规使用抗病毒治疗。但在临床实践中,若患者疾病早期存在相关病原体的活动性感染,即使尚未明确诊断心肌炎也可应用相应抗病毒药物,如阿昔洛韦、奥司他韦、巴洛沙韦等。它们可能对抑制早期病毒复制有一定作用,但这些药物对心肌炎病程的直接影响尚不清楚。

近期国外报道一例用西多福韦治疗存在腺病毒感染儿童暴发性心肌炎病例,该患儿使用西多福韦行抗病毒治疗后,心脏功能显著改善,但西多福韦具体疗效未能完全确定;也有报道给肠病毒感染合并心肌炎的新生儿使用波卡帕韦、肠病毒衣壳抑制剂等^[18,19],说明抗病毒药物或可作为心肌炎治疗的选项。值得注意的是尽管多种抗病毒药物在治疗非心脏病毒感染中已明确有益,但其对心肌炎患者的有效性与安全性仍需进一步研究^[6,20]。

另外,干扰素- α (IFN- α)与干扰素- β (IFN- β)也有一定的抗病毒治疗潜力。IFN- β 能够降低心脏柯萨奇病毒B3的病毒载量,改善感染小鼠的存活率并减轻体重下降;在人类试验中,也能基本消除肠道病毒或腺病毒的感染,并改善左心室扩张程度及功能,其在成年患者中使用的安全性也得到了肯定。IFN- α 则有助于缓解病毒所致的心外膜炎,也可改善患者的LVEF^[1,21,22]。不足的是,对于干扰素更多的研究停留于体外模型和动物试验,且在儿童人群中的使用经验更为有限。而近期一项对儿童PVB19心肌炎患者的前瞻性队列研究表示,IFN- β 和类固醇的联合治疗有助于改善疾病预后^[23],虽然和其他抗病毒药物一样,目前仍缺乏关于干扰素使用的明确指南,但此研究仍为相关疾病的治疗提供了指导。

3.2.3 心力衰竭治疗 在心力衰竭(HF)的临床管理中,对于持续性心收缩功能障碍或有心力衰竭症状(疲劳乏力、液体储留等)的患者,应严格限制液体并尽早开始相关的药物治疗。在急性失代偿期,治疗核心在于通过血管扩张剂、利尿剂及正性肌力药物等提供稳定的血流动力学。

常用的血管扩张剂包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素受体拮抗剂(ARB)、 β 受体阻滞剂、醛固酮拮抗剂等,积极的ACEI和/或ARB治疗是有益的。LVEF $\leq 40\%$ 的患者,不管是否存在心

力衰竭症状,在没有禁忌证的情况下均推荐使用ACEI来改善心功能、减轻临床症状及心肌炎症表现,并监测其对肾脏功能与血钾的影响,且有对照实验证明其可以降低病死率;ACEI也是心肌炎患者出院后最常见的续用药物。 β 受体阻滞剂的适应证及获益与ACEI类似,是控制心室率的首选药物,但只在患者病情稳定时推荐使用,不推荐急性失代偿期患者使用。有动物实验结果显示,不同的 β 受体阻滞剂对不同种类心肌炎的疾病进展影响不同,但具体机制不明确。ARB可做为ACEI的代替治疗,在ACEI和 β 受体阻滞剂治疗后仍有临床症状的情况下,可加用ARB或醛固酮拮抗剂来提高患者生存率,但需要注意的是ACEI、ARB和醛固酮拮抗剂不能同时使用^[3,24]。

利尿剂可以缓解患者的液体潴留并一定程度上减少心肌炎的进展,常与ACEI/ARB药物联用且同样需监测电解质等指标,与间断给药相比,持续静脉输注利尿剂(如呋塞米)能更有效地缓解临床症状^[25]。

在伴有低灌注或心源性休克的HF患者,常需使用正性肌力药物支持,其中米力农等磷酸二酯酶抑制剂常被视为首选,但需要关注其对血压的影响。非急性期患者合并房颤时可使用地高辛控制心率,或根据病情考虑抗凝药物,但有研究提示地高辛未能显著降低窦性心率的HF病死率。升压效应显著的药物如肾上腺素与多巴胺等,通常用于合并低血压的危重患者^[6,14]。

此外松弛素作为一种内源性人肽激素,对于血压正常或偏高的急性期心衰患者,可改善其呼吸困难等临床症状;但对实际血压偏低的急性失代偿期患者,此药物的应用受限^[26]。且当前缺乏对松弛素的长期预后研究,在用于儿童治疗方面的资料也较少。

3.2.4 抗炎及免疫调节治疗 轻症的心肌炎患者,可使用非甾体抗炎药(NSAIDs)、秋水仙碱抗炎治疗,直到炎症水平恢复正常。免疫调节治疗是一种针对心肌炎病理生理机制并减轻心肌损害的治疗,可抑制炎症,进而可能改善临床症状与预后^[14]。静脉注射免疫球蛋白(IVIG)及免疫抑制剂(皮质类固醇激素、环孢素、硫唑嘌呤等)是最常见的免疫调节药物。

但实际上在多项临床试验中,不论是否接受免疫干预,不少患者的心室功能、炎症均有改善甚至

完全恢复,导致治疗效果难以统一判定^[7]。一方面,有研究表明,急性心肌炎患者采用免疫抑制治疗可能有助于左心室功能恢复,改善发病第一年的生存情况^[27];另一方面也有研究指出,就病死率、心脏移植率及再入院率而言,仅使用IVIG、仅使用类固醇激素、联合使用两种药物和未接受免疫治疗的患者之间未见显著差异^[28]。早期研究并不支持免疫调节作为常规治疗手段,因其数据显示,疾病早期适当的炎症反应反而对患者有益^[29]。

基于这种研究结果的差异性,有学者认为是心肌炎的不同情况导致了免疫疗法的效果差异。如有研究认为大剂量糖皮质激素是治疗肿瘤免疫性药物(如伊普利单抗、尼伐单抗)相关心肌炎的基石^[30,31]。不仅如此,对于无病毒感染的炎症性心肌病患者,在标准心衰治疗基础上加用免疫抑制治疗(泼尼松和硫唑嘌呤等)或免疫吸附治疗,都可提升未心脏移植患者生存率并显著改善左心功能^[32,33],但这也是针对成人的研究结果。另外IVIG在合并急性脑炎综合征的心肌炎患儿中也显示出一定的临床获益^[34];早期使用类固醇激素能降低抗生素相关的嗜酸性心肌炎的病死率^[35]。

由此可见,对于免疫调节治疗的疗效、预后及具体使用何种药物等方面,意见仍不完全统一,不同研究结果甚至相互矛盾,且更多相关试验的研究对象均为成人。但也并无研究明确建议心肌炎患者放弃免疫抑制治疗。就目前而言,免疫调节在心肌炎的治疗中仍占有重要地位,但在儿童用药方面仍缺乏充足的临床统计数据来支持这一特异性治疗。

3.2.5 药物治疗研究进展 近期研究发现,一种双靶向外切体疫苗(AD-Exo)能有效靶向影响引流淋巴结(dLNs)、促进树突状细胞(DCs)成熟,从而增加T细胞的产生,最终清除柯萨奇病毒B3(CVB3),降低心肌病毒载量,提高试验动物生存率^[36]。在运用小干扰RNA技术治疗脑心肌炎病毒(EMCV)的实验中,发现其不仅能抑制病毒复制,还可改善病毒对小鼠脏器的影响、降低病死率^[37]。这些研究不仅为未来病毒预防性疫苗研发提供了灵感,也为新型抗病毒药物研究奠定了基础。

泛素-蛋白酶体系统(UPS)是一种调节蛋白质降解的重要细胞调控系统,有研究认为其调节细胞生长、死亡、心脏纤维化、免疫等功能的失调,在心肌炎进展为扩张型心肌病(DCM)的过程中起着重

要作用^[38],也有研究认为慢性持续的异常免疫反应激活是心肌纤维化、重塑的病理发展因素。虽然目前并没有相关UPS抑制剂用于临床试验的报道,但调节UPS、平衡免疫的靶向药物也具有较大的研究价值及发展前景。

在国内一项黄芪甲苷VI(AS)改善心脏重塑的研究中发现,AS抑制了未折叠蛋白反应的过度表达,有利于内质网的恢复,且能改善心肌炎相关损伤^[39]。结合一项使用地黄、人参、丹参等中药治疗心肌炎的研究,这类天然提取物质可能也是将来心肌炎治疗的新趋势。

关于肿瘤药物相关心肌炎的研究,目前多见于成人和动物实验报道,结果发现雌激素会通过激活相关受体来维持神经营养因子(MANF)的水平,从而减轻炎症反应及心肌细胞炎症浸润,为此类心肌炎表现出的性别差异提供了支持,也为将来治疗方向提供了新思路^[40]。但根据既往许多心肌炎的研究结论来看,女性的预后似乎更差,与肿瘤药物相关心肌炎的结论相反,目前原因尚不明确;儿童相关研究暂无报道。也有个别病例报道将鲁索利替尼个性化用于大剂量类固醇激素疗效欠佳的肿瘤药物相关心肌炎治疗中,但其在其他免疫相关心肌炎治疗中的作用有待进一步证实^[41]。

3.3 支持治疗

一些常规治疗效果欠佳、病情较严重或合并心律失常的患者,尤其是以心源性休克伴血流动力学不稳定为首表现的暴发性心肌炎患者^[2,42],可积极采用机械循环支持治疗(MCS),包括体外膜肺氧合(ECMO)、体外生命支持(ECLS)、心室辅助装置(VAD)等。

ECMO作为挽救因心肌炎导致的严重心肺功能衰竭患者的重要生命支持方法,在成人和儿童群体中均显示出较高的生存率,且操作技术及撤机难度较其他方法较小,适用于符合指征且预计短时间内(1-2周)可恢复的患者^[2]。一项涵盖近两万例ECMO使用情况的研究显示,其中约1.3%用于心肌炎患者,出院存活率达到61%^[43],但使用ECMO支持的时间越长患者预后可能越差,且需注意肾损伤、出血、感染等并发症。体外生命支持(ECLS)多用于急性的心力衰竭,特别是暴发性心肌炎的患者,它的使用方便、快捷且更有性价比;统计数据显示单独使用ECLS的患者,其长期生存率和疾病恢复率均较高。

左心室辅助装置(LVAD)如主动脉内球囊反搏(IABP)通过降主动脉内球囊反搏以减轻后负荷并增加冠脉血流,其效能依赖于患者自身心功能,在血流动力学极度不稳定时效果有限^[44];目前无研究显示其可改善心梗合并心源性休克患者的12个月病死率^[44]。相比之下,用心内泵导管IMPELLA通过轴流泵直接建立左心旁路,可在急性状态下提供更优越的血流动力学支持,但目前尚无充分证据表明其临床结局显著优于IABP^[20,45,46],且IMPELLA存在定位不准确、设备移位扭曲等问题^[47]。

为降低左心室后负荷并在ECMO减流量过程中提供循环辅助保障,有学者建议将IABP或IMPELLA与ECMO联合应用,且IMPELLA在此类临床场景中的应用日益增多,有望成为另一种机械循环支持的选择。但目前并无充分临床证据提示联合应用时IMPELLA显著优于IABP,其相对优势仍需进一步研究验证^[14,48]。

此外,对于药物治疗无反应的患者、难以撤除ECMO的患者或者心功能持续受损,甚至进展为慢性心肌病或炎症性心肌病的患者,也可考虑使用植入式VAD行中长期支持,并作为恢复或过渡至移植的治疗选项^[2]。心脏移植治疗是上述患者的长期生存选择,因心肌炎而行移植的患者较其他疾病来说后期生存更短,虽然心肌炎的患者往往病情复杂,但有研究表明心肌炎并不是影响移植后生存的独立因素^[8,49]。

对于急性且危及生命的心律失常患者,临床管理通常也以支持性治疗为主,例如对心律失常合并严重心力衰竭者予以机械循环支持。直流电复律可用于迅速控制恶性室性心律失常。若患者出现高度或完全性房室传导阻滞,植入永久起搏器是大部分患者的治疗选择^[50]。

4 心肌炎的预后与随访管理

心肌炎的临床预后存在显著异质性,虽然多数患者经治疗后恢复良好,但仍有一部分会进展为持续心功能不全、需要心脏移植甚至死亡或。研究表明,临床结局与疾病严重程度、是否早期积极治疗相关,如左心室射血分数显著降低(如<30%)、B型利钠肽峰值水平极高(>10,000 ng/L)等可能提示预后不良^[51],但初始及峰值肌钙蛋白水平较高(>1 ng/mL)可能反而预后较好。

女性心力衰竭患者通常比男性生存期更长;但

统计显示心肌炎患者中,年龄较小、女性、伴有心力衰竭症状(如纽约心功能分级Ⅲ或Ⅳ级),则往往提示预后较差^[3,52,53]。心肌组织内检测到肠道病毒等病原RNA,或心肌活检样本中发现病毒持续感染征象,则提示病毒持续存在心肌组织内并可能直接或间接导致长期且渐进性心肌损伤,是预后不良的生物学标志^[54,55]。

心肌炎患者的长期随访管理是改善预后的关键环节。在急性症状缓解后早期,应每周进行心电图与心肌酶学等实验室检查,以密切追踪心功能及心肌损伤标志物的动态演变;进入恢复阶段(通常为3~6个月),评估重点转向心脏结构与心律的稳定性,此时推荐定期随访心脏超声和动态心电图等检查。由于持续的运动会增加心肌炎患者的病死率,因此急性期后应严格限制高强度体育活动,但限制需持续多长时间目前尚不统一,普遍认为至少6个月。同时,患者需积极预防感染,避免再次感染导致病情反复。

5 总 结

综上所述,本文系统阐述了心肌炎的病因、病理生理、诊断、治疗及预后。心肌炎作为一种复杂的炎症性心脏病,其临床管理仍面临诸多挑战:在诊断方面,无创、高灵敏度的生物标志物或影像学技术仍需进一步拓展;在治疗方面,除一般支持与标准心衰治疗外,针对病毒清除和免疫调节的特异性治疗尚缺乏统一、高效的方案,尤其在儿童群体中证据更为匮乏。

参 考 文 献

- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2012, 59(9): 779-792.
- Fung R C M, Hon K L, Leung A K C. Acute Myocarditis in Children: An Overview of Treatment and Recent Patents[J]. Recent Patents on Inflammation & Allergy Drug Discovery, 2020, 14(2): 106-116.
- Butts R J, Boyle G J, Deshpande S R, et al. Characteristics of Clinically Diagnosed Pediatric Myocarditis in a Contemporary Multi-Center Cohort[J]. Pediatric Cardiology, 2017, 38(6): 1175-1182.
- Canter C E, Simpson K E. Diagnosis and treatment of myocarditis in children in the current era[J]. Circulation, 2014, 129(1): 115-128.
- Leung T N, Hon K L, Leung A K. Group A Streptococcus disease in Hong Kong children: an overview[J]. Hong Kong Medical Journal=
- Xianggang Yi Xue Za Zhi, 2018, 24(6): 593-601.
- Law Y M, Lal A K, Chen S, et al. Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2021, 144(6): e123-e135.
- Wu L, Ong S, Talor M V, et al. Cardiac fibroblasts mediate IL-17A-driven inflammatory dilated cardiomyopathy[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2014, 211(7): 1449-1464.
- Putschoegl A, Auerbach S. Diagnosis, Evaluation, and Treatment of Myocarditis in Children[J]. Pediatric Clinics of North America, 2020, 67(5): 855-874.
- Pollack A, Kontorovich A R, Fuster V, et al. Viral myocarditis--diagnosis, treatment options, and current controversies[J]. Nature Reviews. Cardiology, 2015, 12(11): 670-680.
- Baughman K L. Diagnosis of myocarditis: death of Dallas criteria [J]. Circulation, 2006, 113(4): 593-595.
- Ammirati E, Frigerio M, Adler E D, et al. Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document[J]. Circulation. Heart Failure, 2020, 13(11): e007405.
- Chen J, Chen S, Li Z, et al. Role of electrocardiograms in assessment of severity and analysis of the characteristics of ST elevation in acute myocarditis: A two-centre study[J]. Experimental and Therapeutic Medicine, 2020, 20(5): 20.
- Adegbola O, Olagoke O, Akintoye E, et al. Predictors, Burden, and the Impact of Arrhythmia on Patients Admitted for Acute Myocarditis[J]. The American Journal of Cardiology, 2019, 123(1): 139-144.
- Nagai T, Inomata T, Kohno T, et al. JCS 2023 Guideline on the Diagnosis and Treatment of Myocarditis[J]. Circulation Journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society, 2023, 87(5): 674-754.
- Ogunbayo G O, Elayi S C, Ha L D, et al. Outcomes of Heart Block in Myocarditis: A Review of 31,760 Patients[J]. Heart, Lung & Circulation, 2019, 28(2): 272-276.
- Ren Y, He Y, Hao Y, et al. Impact of low environmental temperatures on the global burden of myocarditis: insights from the 1990-2021 global burden of disease study[J]. BMC cardiovascular disorders, 2025, 25(1): 731.
- Shao L, Ma A, Figtree G, et al. Combination Therapy With Coenzyme Q10 and Trimetazidine in Patients With Acute Viral Myocarditis[J]. Journal of Cardiovascular Pharmacology, 2016, 68(2): 150-154.
- Amdani S M, Kim H S, 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 reports, 2018, 2018: bcr2017224133, bcr-2017-224133.
- Durak Aslan A, Havan M, Arga G, et al. Successfully Treated Adenovirus-Associated Fulminant Myocarditis by Cidofovir[J]. Turkish Archives of Pediatrics, 2025, 60(6): 683-684.
- Tschöpe C, Van Linthout S, Klein O, et al. Mechanical Unloading

- by Fulminant Myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BIPELLA, and PROPELLA Concepts[J]. Journal of Cardiovascular Translational Research, 2019, 12(2): 116-123.
- [21] Wang Y X, da Cunha V, Vincelette J, et al. Antiviral and myocyte protective effects of murine interferon-beta and -{alpha}2 in coxsackievirus B3-induced myocarditis and epicarditis in Balb/c mice[J]. American Journal of Physiology. Heart and Circulatory Physiology, 2007, 293(1): H69-76.
- [22] Kühl U, Pauschinger M, Schwimmbeck P L, 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.
- [23] Gran F, Dolader P, Juzga-Corralles D C, et al. Interferon-beta and corticosteroid therapy for parvovirus B19 myocarditis in children [J]. International Journal of Cardiology, 2025, 434: 133337.
- [24] Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)[J]. European Journal of Heart Failure, 2008, 10(10): 933-989.
- [25] Frea S, Pidello S, Volpe A, et al. Diuretic treatment in high-risk acute decompensation of advanced chronic heart failure-bolus intermittent *vs* continuous infusion of furosemide: a randomized controlled trial[J]. Clinical Research in Cardiology: Official Journal of the German Cardiac Society, 2020, 109(4): 417-425.
- [26] Teerlink J R, Metra M, Felker G M, et al. Relaxin for the treatment of patients with acute heart failure (Pre-RELAX-AHF): a multicentre, randomised, placebo-controlled, parallel-group, dose-finding phase IIb study[J]. Lancet (London, England), 2009, 373(9673): 1429-1439.
- [27] Drucker N A, Colan S D, Lewis A B, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population[J]. Circulation, 1994, 89(1): 252-257.
- [28] Lin M S, Tseng Y H, Chen M Y, et al. In-hospital and post-discharge outcomes of pediatric acute myocarditis underwent after high-dose steroid or intravenous immunoglobulin therapy[J]. BMC cardiovascular disorders, 2019, 19(1): 10.
- [29] Mason J W, O'Connell J B, Herskowitz A, et al. A clinical trial of immunosuppressive therapy for myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators[J]. The New England Journal of Medicine, 1995, 333(5): 269-275.
- [30] He C, Xu L, Zhang Z, et al. NT-proBNP serves as a prognostic marker for adverse outcomes in severe immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis[J]. PeerJ, 2025, 13: e20020.
- [31] Cheng X, Long L, Li Y, et al. Prognostic risk factors and a survival prediction model for immune checkpoint inhibitor related myocarditis in patients with lung cancer: a multicenter study[J]. Scientific Reports, 2025, 15(1): 35514.
- [32] 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]. Circulation. Heart Failure, 2018, 11(2): e004228.
- [33] Frustaci A, Russo M A, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study[J]. European Heart Journal, 2009, 30(16): 1995-2002.
- [34] Bhatt G C, Sankar J, Kushwaha K P. Use of intravenous immunoglobulin compared with standard therapy is associated with improved clinical outcomes in children with acute encephalitis syndrome complicated by myocarditis[J]. Pediatric Cardiology, 2012, 33(8): 1370-1376.
- [35] Gan A, Burke M, Yang E, et al. Successful Management of Oxacillin-Induced Eosinophilic Myocarditis and Review of the Literature[J]. JACC. Case reports, 2025, 30(31): 105297.
- [36] Cao Q, Ge Y, Wang T, et al. Dual-targeting exosome vaccine confers efficient protection against CVB3-induced myocarditis[J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine, 2025, 70: 102865.
- [37] Zhang Y, Yue J, Wu B, et al. An RNAi Therapy That Attenuates Multi-Organ Viremia and Improves Animal Survival in a Lethal EMCV Challenge Model[J]. Viruses, 2025, 17(9): 1240.
- [38] Yin X, Wang D, Lyu J, et al. The Ubiquitin-Proteasome System: A Key Regulatory Hub in Myocarditis Leading to Dilated Cardiomyopathy[J]. Journal of Inflammation Research, 2025, 18: 13555-13574.
- [39] Zhang S, Gao W, Gao X, et al. Astragaloside VI attenuates mechanical stress-induced cardiac remodeling through piezo1-VDAC1 dependent endoplasmic reticulum unfolded protein response[J]. Phytomedicine: International Journal of Phytotherapy and Phytopharmacology, 2025, 148: 157288.
- [40] Dai L, Duan Y, Xiong Q. From tumor immunotherapy to myocardial injury: A mechanistic discussion of immune checkpoint inhibitor-related myocarditis (Review)[J]. Molecular Medicine Reports, 2025, 32(6): 332.
- [41] Vockenhuber T, Baldinger L, Clausen J, et al. Successful Use of Ruxolitinib for Steroid-Refractory Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Myocarditis[J]. JACC. Case reports, 2025, 30(35): 105543.
- [42] Kociol R D, Cooper L T, Fang J C, et al. Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement From the American Heart Association[J]. Circulation, 2020, 141(6): e69-e92.
- [43] Rajagopal S K, Almond C S, Laussen P C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of infants, children, and young adults with acute myocarditis: a review of the Extracorporeal Life Support Organization registry[J]. Critical Care Medicine, 2010, 38(2): 382-387.

- [44] Thiele H, Zeymer U, Neumann F J, et al. Intra-aortic balloon counterpulsation in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock (IABP-SHOCK II): final 12 month results of a randomised, open-label trial[J]. Lancet (London, England), 2013, 382(9905): 1638–1645.
- [45] Ouweneel D M, Eriksen E, Sjaun K D, et al. Percutaneous Mechanical Circulatory Support Versus Intra-Aortic Balloon Pump in Cardiogenic Shock After Acute Myocardial Infarction[J]. Journal of the American College of Cardiology, 2017, 69(3): 278–287.
- [46] Seyfarth M, Sibbing D, Bauer I, et al. A randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of a percutaneous left ventricular assist device versus intra-aortic balloon pumping for treatment of cardiogenic shock caused by myocardial infarction [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2008, 52(19): 1584–1588.
- [47] Šuštić M, Jakljević T, Mioviski Z, et al. Straightening Misfolded Microaxial Flow Pump in the Aorta Using a Snare Catheter[J]. JACC. Case reports, 2025, 30(30): 105218.
- [48] Schrage B, Becher P M, Bernhardt A, et al. Left Ventricular Unloading Is Associated With Lower Mortality in Patients With Cardiogenic Shock Treated With Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation: Results From an International, Multicenter Cohort Study[J]. Circulation, 2020, 142(22): 2095–2106.
- [49] Garbern J C, Gauvreau K, Blume E D, et al. Is Myocarditis an Independent Risk Factor for Post-Transplant Mortality in Pediatric Heart Transplant Recipients? [J]. Circulation. Heart Failure, 2016, 9(1): e002328.
- [50] Peretto G, Sala S, Rizzo S, et al. Arrhythmias in myocarditis: State of the art[J]. Heart Rhythm, 2019, 16(5): 793–801.
- [51] Sachdeva S, Song X, Dham N, et al. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis[J]. The American Journal of Cardiology, 2015, 115(4): 499–504.
- [52] Fairweather D, Cooper L T, Blauwet L A. Sex and gender differences in myocarditis and dilated cardiomyopathy[J]. Current Problems in Cardiology, 2013, 38(1): 7–46.
- [53] Kindermann I, Kindermann M, Kandolf R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis[J]. Circulation, 2008, 118(6): 639–648.
- [54] Martino T A, Liu P, Sole M J. Viral infection and the pathogenesis of dilated cardiomyopathy[J]. Circulation Research, 1994, 74(2): 182–188.
- [55] Bowles N E, Rose M L, Taylor P, et al. End-stage dilated cardiomyopathy. Persistence of enterovirus RNA in myocardium at cardiac transplantation and lack of immune response[J]. Circulation, 1989, 80(5): 1128–1136.

(上接第133页)

- [8] 张华,李明,王磊.老年冠心病患者便秘的发生率及其对心脏主要不良事件的影响[J].中华老年心血管病杂志, 2022, 24(6): 601–605.
- [9] 陈芳,刘洋,赵静.中医非药物疗法在老年共病患者症状管理与生活质量改善中的应用[J].中国老年学杂志, 2023, 43(15): 3725–3729.
- [10] 王金平,童春梅.穴位贴敷联合穴位推揉干预老年慢性心力衰竭合并便秘疗效观察[J].安徽中医药大学学报,2023,42(3): 63–66.
- [11] 孙伟,周婷.基于子午流注理论的中医外治法干预时机研究进展[J].时珍国医国药, 2021, 32(8): 1973–1975.