

中国成人暴发性心肌炎诊断和治疗指南

中华医学会心血管病学分会 中华心血管病杂志编辑委员会

通信作者:汪道文, Email: dwwang@tjh.tjm.edu.cn

【摘要】 暴发性心肌炎是急性弥漫性炎症性心肌疾病,其特点是起病急骤,病情进展极其迅速,死亡风险极高。其发病机制涉及心脏固有免疫过度激活和炎症风暴形成。根据我国近年来实践经验和研究证据,采用“以生命支持为依托的综合救治方案”能显著提高患者存活率,并改善长期预后。受中华医学会心血管病学分会委托和指派,急重症学组组织全国涉及该领域的众多专家进行撰写和反复讨论,制定了本指南。本指南特别强调暴发性心肌炎的极早识别、极早诊断、极早预判和极早治疗。

【关键词】 暴发性心肌炎; 心源性休克; 过度免疫激活; 炎症风暴; 机械循环支持; 免疫调节

基金项目:国家自然科学基金项目(81790624, 82241034, 82330010);湖北省组织部及同济医院拔尖人才项目(2021YBJRC005)

Chinese guideline on the diagnosis and treatment of fulminant myocarditis in adults

Chinese Society of Cardiology, Chinese Medical Association; Editorial Board of Chinese Journal of Cardiology

Corresponding author: Wang Daowen, Email: dwwang@tjh.tjm.edu.cn

心肌炎指由各种原因引起的心肌炎性损伤。暴发性心肌炎是一种特殊类型的、最为严重的弥漫性心肌炎,其主要特点是起病急骤、病情进展极其迅速,患者很快出现血流动力学异常及严重心律失常,并可继发或伴有呼吸衰竭和肝肾功能衰竭,早期病死率极高^[1]。

以往由于对暴发性心肌炎的发病特点及病理生理机制认识不足,临床误诊、漏诊和延误诊断较为常见,并被认为罕见。2017年《成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识》(以下简称中国专家共识)的发布和在全国的推广应用^[2],提高了医务人员认识水平,发现实际上暴发性心肌炎并不罕见。中国专家共识总结归纳了暴发性心肌炎临床特点、诊断流程和方法,首次提出了“以生命支持为依托的综合救治”方案,也被业内称为“中国方案”,将病死率由过去的50%以上降低到5%以下^[3,4],领

先于国际水平。2021—2022年,我国多个心血管中心在《中华心血管病杂志》等期刊发表了多篇文章,验证了“中国方案”救治暴发性心肌炎的安全性和有效性^[4,6]。随着我国临床研究和救治经验的累积,特别是一些多中心临床研究结果的揭晓及原创性基础研究成果的发表,证据链已充分建立,中华医学会心血管病学分会讨论认为有必要也有条件将中国专家共识升级为指南,以期更好地指导我国暴发性心肌炎的临床诊断和救治工作,挽救更多患者的生命。

受中华医学会心血管病学分会委托和指派,急重症学组组织全国多个医疗中心和多个学科包括心血管内科、急诊重症医学科、病理科、康复科以及影像科的资深专家和临床一线专家参与撰写和反复讨论,制定了本指南。在编写讨论过程中,专家们指出本指南既要符合我国临床实际,对临床有较

DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231108-00421

收稿日期 2023-11-08 本文编辑 范姝婕

引用本文:中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会.中国成人暴发性心肌炎诊断和治疗指南[J].中华心血管病杂志,2024,52(1):10-33. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20231108-00421.



强的指导性和可操作性,也要兼具科学性和前瞻性。基于我国暴发性心肌炎诊疗现状,本指南强调加强医务人员培训,尤其是强调极早识别、极早诊断、极早预判和极早救治,以最有效地发挥本指南的作用。

本指南证据获得方式为检索国内外医学电子数据库(Pubmed 和万方医学文献库)相关文献,诊断及治疗方法的推荐依照国际通用标准,分为三类推荐级别和三级证据等级水平,并结合暴发性心肌炎临床双盲研究开展困难、临床数据较少的现实,本指南对推荐级别的表述如表 1,对证据来源的水平表述如表 2。

表 1 推荐级别

推荐级别	定义
I 类	已证实和(或)公认有益、有用和有效的操作或治疗
II 类	有用和/或有效的证据尚有矛盾或存在不同观点的操作或治疗
II a 类	有关证据/观点倾向于有用和(或)有效,应用这些操作或治疗是合理的
II b 类	有关证据/观点尚不能被充分证明有用和/或有效,可考虑应用
III 类	已证实和/或公认无用和(或)无效,并对一些病例可能有有害的操作或治疗,不推荐使用

表 2 证据水平

证据水平	定义
A	资料来源于多项随机临床试验或荟萃分析
B	资料来源于单项随机临床试验或多项非随机对照研究
C	仅为专家共识意见和(或)小型临床试验、回顾性研究或注册登记研究

需要说明的是,暴发性心肌炎病情进展迅速、病死率极高,进行随机双盲临床试验研究相对困难,同时也不符合伦理要求,对于这种危重症患者的救治国际上也是采用历史对照研究或非劣效试验结果作为证据而非安慰剂对照。对于日常抢救工作中形成的一些临床常规,很多没有相关的临床研究文献支持,按国际公认标准不能给予 B 级以上证据等级,但其中一些常规诊疗方法在临床上行之有效,并得到了专家组专家一致认可,虽仅为 C 级证据,但并不表示证据等级低。

暴发性心肌炎的流行病学

目前缺乏与暴发性心肌炎发病率直接相关的流行病学数据。截至目前,相关的发病率数据主要来源于心肌炎死亡病例以及急性心肌炎,在此基础

上初步统计了暴发性心肌炎的发病率。

2007 年芬兰一项研究发现经年龄校正后的致死性心肌炎的发病率为 0.46/10 万人年^[7],因此,可以推算暴发性心肌炎的发病率为 0.92/10 万人年。另外,1990—2017 年全球疾病负担研究数据显示,经年龄标化后的心肌炎发病率为 23.20/10 万人年,全球不同地区的心肌炎发病率有所不同,中国为 30~40/10 万人年。心肌炎发病率最高的国家为阿尔巴尼亚,约为 105.60/10 万人年,而智利的发病率最低,约为 10.20/10 万人年^[8-9]。多项大型多中心研究表明,暴发性心肌炎约占心肌炎的 10%^[10]。据此估计,全球暴发性心肌炎的平均发病率为 0.92~2.32/10 万人年;结合我国人口占比,年龄>14 岁的人群中暴发性心肌炎每年发患者数约为 3 万~5 万。

暴发性心肌炎急性期死亡率极高。据既往研究报道,暴发性心肌炎患者在大型医院住院期间的病死率高达 45%~55.6%^[11]。在 2017 年中国专家共识发布后,推荐使用以生命支持为依托的综合救治方案^[12],多个中心的研究结果均显示,患者住院期间的死亡率可下降至 3.7%~8.1%^[3-4,6]。关于暴发性心肌炎的长期预后,国际多中心的观察性研究结果表明,出院后患者 60 d 和 1 年的心源性死亡及心脏移植的事件率分别为 27.8% 和 39.4%。并且暴发性心肌炎的临床预后与组织学分型有关,巨细胞型心肌炎的不良心血管事件率远高于嗜酸性粒细胞型心肌炎和淋巴细胞型心肌炎。在发病 60 d 时,巨细胞型暴发性心肌炎患者的心源性死亡及心脏移植的发生率为 62.5%,而后两者的心源性死亡及心脏移植率分别为 26.30% 和 21.00%。同样,随访 3 年,巨细胞型暴发性心肌炎患者的事件率也明显高于其他类型^[13]。而我国 66 例暴发性心肌炎患者出院后 1 年随访期间仅 1 例患者死亡,但有 24.2% 的患者出现心律失常、心脏扩大、心力衰竭(心衰)或心肌炎复发等^[14]。

总之,目前与暴发性心肌炎有关的人口统计学以及临床特征等数据十分有限,应建立我国暴发性心肌炎的注册登记研究,这将有助于普及和加深对该疾病的认识。

暴发性心肌炎的病因和病理生理

暴发性心肌炎的病因与急性、非暴发性心肌炎类似,包括感染性因素和非感染性因素,其中病毒感染是主要病因(表 3)。近年来,严重急性呼吸综

表 3 暴发性心肌炎的可能病因

病因	内容
感染性因素	
病毒	腺病毒、肠道病毒(柯萨奇病毒和脊髓灰质炎病毒等)、虫媒病毒、巨细胞病毒、登革热病毒、埃可病毒、EB病毒、丙型肝炎病毒、疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒、流感病毒、冠状病毒、流行性腮腺炎病毒、细小病毒、狂犬病毒、风疹病毒、红疹病毒、水痘病毒、痘疹病毒、黄热病毒等
细菌	布鲁菌、衣原体、霍乱弧菌、梭菌属、白喉杆菌、嗜血杆菌、军团菌属、脑膜炎球菌、淋病奈瑟菌、鹦鹉热衣原体、沙门菌、葡萄球菌属、破伤风杆菌、结核分枝杆菌、土拉菌
螺旋体	钩端螺旋体、疏螺旋体、回归热螺旋体、梅毒螺旋体
真菌	放线菌属、曲霉属、芽生菌属、念珠菌属、球孢子菌、隐球菌、组织胞浆菌、毛霉菌病、诺卡菌属、孢子丝菌
立克次体	贝氏柯克斯体、立克次体
原虫	锥体虫属、阿米巴原虫、克鲁斯锥虫、利什曼原虫、疟原虫、弓形虫
蠕虫	蛔虫、棘球蚴、丝虫、并殖吸虫、血吸虫、圆线虫、旋毛虫
其他	支原体
非感染性因素	
系统性疾病	乳糜泻、结缔组织病、韦格纳肉芽肿病、川崎病、嗜酸性粒细胞增多症、结节病、甲状腺毒症
超敏反应	抗生素、氯氮平、利尿剂、昆虫咬伤、锂、蛇咬伤、破伤风类毒素、美沙拉明
心脏毒性物质	酒精、萘环类药物、砷、一氧化碳、儿茶酚胺类药物、可卡因、重金属

合征冠状病毒 2(severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2) 病毒导致的 COVID-19 患者中,也有部分罹患暴发性心肌炎,近期发现其奥密克戎变异株似有更强的嗜心肌性,少数患者可同时合并骨骼肌和神经系统损伤^[15-16]。除了病毒之外,真菌、螺旋体也可能致暴发性心肌炎。

近年来,非感染因素导致的暴发性心肌炎呈逐年增加的趋势。非感染因素包括过敏(虾等食物和青霉素等药物)、自身免疫疾病和药物毒性(如中药附子、鱼胆或蛇胆和多种药物尤其是抗肿瘤药物)等可诱发暴发性心肌炎(表 4),其中免疫检测点抑制剂(immune checkpoint inhibitors, ICIs)所致暴发性心肌炎尤其引人关注。

暴发性心肌炎发病机制复杂,可能涉及患者的遗传背景、机体的免疫状态、病毒毒力及环境等多种因素的相互作用。目前认为,各种病因导致的固有免疫过度激活及迅速触发免疫细胞大量释放炎症因子所引起的细胞因子风暴,也称“炎症风暴”,是暴发性心肌炎起病急、进展快、病情重、死亡率高的主要原因^[17]。“炎症风暴”的形成和具体作用机制复杂,其导致心功能损伤的根本原因在于机体促炎反应和抗炎反应的调节失衡,于是出现过度免疫激活和炎症风暴形成^[18-19]。失调

表 4 可能诱发暴发性心肌炎的药物

类型	药物名称
抗肿瘤药物	阿达木单抗、依鲁替尼、伊匹单抗、纳武单抗、曲妥珠单抗、氟尿嘧啶、萘环类药物、环磷酰胺
抗生素	青霉素、阿莫西林、四环素、磺胺类药物、两性霉素 B
神经系统药物	卡马西平、氯氮平、安非他命、可卡因
植物药/中药	藤黄果、鱼胆、蛇胆、附子
其他药物	别嘌醇、咪唑硫嘌呤、异烟肼、氢氯噻嗪、螺内酯、乙酰唑胺、磺酰脲类药物、吡喹酮、儿茶酚胺

的免疫反应使得固有免疫细胞及非免疫细胞与细胞因子之间形成正反馈循环,并引起细胞因子的过量释放(图 1)。

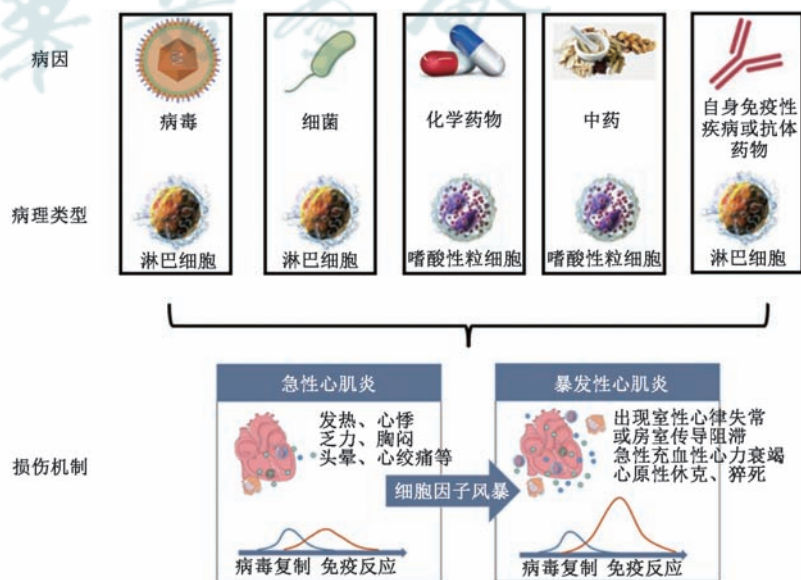


图 1 暴发性心肌炎的主要病因、病理类型和损伤机制^[17]

总体上,不同类型心肌炎的病理生理过程类似,目前研究得最为透彻的是肠道病毒感染,特别是柯萨奇病毒 B3(Coxsackie virus B3, CVB3)感染导致心肌炎的过程^[20]。该病毒导致心肌损伤的原因包括病毒直接损伤和免疫介导的损伤;机体固有免疫反应被过度激活^[21-22],致大量炎症因子释放形成炎症风暴(也称细胞因子风暴),是导致严重心肌损伤和泵功能衰竭的最主要机制^[23](图2)。

“炎症风暴”主要通过以下病理生理作用造成机体损伤:(1)部分细胞因子可以引起发热、寒战、头痛、眩晕和乏力等非特异性症状;(2)大量炎症因子极度放大了病原侵蚀对患者心脏的损伤作用,导致心肌收缩力降低、心功能急剧下降,乃至出现心源性休克;(3)多种细胞因子和组织水肿可以通过延长动作电位时程、影响离子通道诱发各种类型心律失常;(4)多种细胞因子进入血液循环,还可以造成循环障碍。此外,ICIs的多种损伤作用可能相互协同,共同影响心脏功能:(1)ICIs作为单克隆抗体直接与正常细胞表面的抗原(CTLA-4等)相结合,导致T淋巴细胞浸润和补体激活从而损伤心肌;(2)ICIs治疗可能通过促进T淋巴细胞的功能,增强其识别表达同源抗原的健康组织的脱靶效应;(3)ICIs可以增加循环和组织中的细胞因子表达水平,促进炎症细胞在非靶向组织中浸润;(4)ICIs可能促进自身免疫相关的抗体产生,导致自身免疫反应。部分嗜心肌性病毒(如SARS-CoV-2)尽管直接作用于其他器官,但是一旦出现“炎症风暴”并累及心脏,即使心脏炎症浸润较少也可出现明显的心功能障碍,严重威胁患者生命。

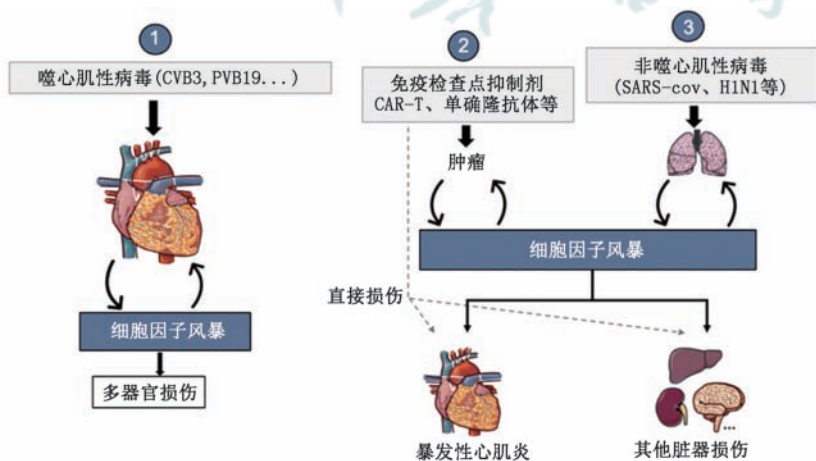
暴发性心肌炎的病理及其与临床的联系

一般认为,心肌炎症细胞浸润并伴有邻近的心肌细胞变性和坏死是心肌炎的主要组织病理学证据。现有的量化组织病理学标准,将心肌炎定义为活检组织检出 >14 个/ mm^2 单个核白细胞^[24]。暴发性心肌炎则通常表现为炎症细胞弥漫性浸润伴明显心肌细胞坏死(镜下炎症细胞多于 50 个/ mm^2)^[25]。值得注意的是,病理学改变与心肌炎临床表现严重程度并不成严格对应关系,少数临床呈暴发性进展的心肌炎患者病理学改变并不严重,因此暴发性心肌炎更多是一项临床诊断。

暴发性心肌炎心脏大体观察可见心脏正常或稍增大,重量轻度或明显增加,心腔大小正常或稍扩张(以左心室明显)。心室壁厚度增加不明显,心肌质地柔软、松弛,切面色泽浅淡,间质水肿并可见灰白色或灰黄色斑点状病灶,可伴灶性出血或出血性坏死。心肌炎病变可累及传导系统,引起不同的心律失常甚至猝死^[26]。

根据浸润的炎症细胞的差异,分为以下主要病理类型:(1)淋巴细胞型:是最常见类型,约占90%。在急性期,心肌细胞变性、坏死,心肌间质和小血管周围见炎症细胞浸润和水肿。慢性期表现为肉芽组织形成、间质纤维化。暴发性心肌炎的心肌细胞坏死更加明显且广泛,心肌间质增宽、组织水肿、多发片状或弥漫性炎症细胞浸润。免疫组化染色显示心脏组织内浸润的主要为大量巨噬细胞和T淋巴细胞,部分病例可见NK细胞及中性粒细胞,B细胞少见或缺乏^[26]。淋巴细胞型暴发性心肌炎临床上通常发病急,一般在1周内即发展到严重阶段,病毒等病原感染所致的暴发性心肌炎通常为淋巴细胞型,ICIs诱发的暴发性心肌炎也多属于这一类型^[27]。

(2)嗜酸性粒细胞型:在暴发性心肌炎中占有一定比例,起病急,主要为药物及食物过敏诱发的或Kounis综合征合并暴发性心肌炎所致^[28]。另外,嗜酸性细胞增多症合并心肌炎也属于这一类型。特征性组织病理学表现为心肌细胞广泛性坏死、心肌间见大量以嗜酸性粒细胞为主的或兼有嗜酸性细胞浸润的炎症细胞^[26]。



CVB3: 柯萨奇病毒 B3, PVB19: 细小病毒 B19, CAR-T: 嵌合抗原受体 T 细胞免疫疗法, SARS-CoV: 严重急性呼吸综合征冠状病毒, H1N1: 甲型 H1N1 流感病毒

图2 暴发性心肌炎的核心发病机制^[17]

(3)巨细胞型:是一种罕见的心肌炎类型,病因不明,病情重,预后差,约20%的巨细胞型心肌炎患者伴自身免疫性疾病。其特征性组织病理变化为炎症浸润灶内出现多核巨细胞。心肌间质呈多发灶性至弥漫性炎症浸润,混杂有多核巨细胞。多核巨细胞大小可达 $90\ \mu\text{m}\times 20\ \mu\text{m}$,细胞核可多达20个。心肌细胞坏死明显,呈局灶性、地图状甚至广泛性坏死,伴不同程度纤维化。坏死心肌组织被肉芽组织取代,存活心肌组织与坏死心肌组织间界线不显著^[26]。

另外结节病患者可以合并暴发性心肌炎,起病相对较缓慢。特征性组织病理学表现为非干酪性肉芽肿,即以非干酪性坏死为主的上皮样细胞肉芽肿形成。肉芽肿由密集的巨噬细胞、CD68阳性的上皮样组织细胞和多核巨细胞、T淋巴细胞紧密堆积为圆形或卵圆形结构,B细胞极少见^[26]。

暴发性心肌炎的临床评估

暴发性心肌炎起病急,进展迅速,很快出现严重心衰、低血压或心源性休克以及各种恶性心律失常,甚至心脏骤停,并可伴有呼吸衰竭、肝肾功能衰竭或全身多器官功能衰竭,通常需要使用血管活性药物、正性肌力药物或者机械循环支持来维持基本生命体征^[2]。

一、病史采集

详细的病史采集和体格检查可为暴发性心肌炎的诊断提供线索。应询问上呼吸道感染及腹泻症状、药物或食物等过敏史、心脏毒性药物(抗肿瘤药物,尤其是ICIs)用药史、毒物如附子、蛇胆和鱼胆等摄入史;此外传染性疾病如COVID-19、登革热疫区旅游史;还应关注一些非心脏疾病,例如结缔组织病、细菌性或寄生虫感染、糖尿病、甲状腺功能亢进或减退、淀粉样变以及嗜铬细胞瘤等病史。近期长时间超负荷量工作、劳累应激是重要诱发因素。

二、症状

1.前驱症状:常无特异性,首发症状可表现为发热、乏力、肌痛、卡他性症状(鼻塞、流涕、咽痛、咳嗽)、腹泻等(表5)。个体表现差异较大,许多患者早期仅有低热、明显乏力、不思饮食或伴有轻度腹泻,这些症状可持续3~5 d,多被患者忽视,也不是患者就诊的主要原因,却是诊断心肌炎的重要线索^[13, 29-30]。

表5 暴发性心肌炎常见症状列表

临床表现	发生比例(%)	证据等级
前驱症状		
发热	60	B
乏力	6	B
肌痛	-	C
卡他症状	-	C
腹泻	10	B
纳差	-	C
心肌受损表现		
胸闷或胸痛	40~80	B
呼吸困难	70	B
心悸	18	B
精神差	17	C
心源性休克	25	B
其他器官受累表现		
肝功能异常	75~90	B
肾功能异常	45	B
凝血功能异常	-	C
多器官功能异常	-	C

注:-为无数据

2.心肌受损表现:血流动力学障碍是暴发性心肌炎的重要特点。大部分患者有头昏、乏力,为低血压/休克所致,甚至黑矇或晕厥;部分患者虽能平卧,貌似平稳,但是患者心肌损害已经很严重,可迅速发生泵衰竭;部分患者也可出现急性左心衰竭,表现为呼吸困难、烦躁不安、出汗等;10%~20%的患者出现胸闷和胸痛,与炎症累及心包有关,部分患者可能由于炎症引起冠状动脉(冠脉)痉挛甚至个别患者会形成冠脉血栓;部分患者以恶性心律失常[室性心动过速(室速)、心室颤动(室颤)或者高度房室传导阻滞]为首诊表现,反复发生晕厥甚至心脏骤停。出现心源性休克时,可出现皮肤湿冷、苍白、发绀、可呈现皮肤花斑样改变,甚至意识障碍等休克表现^[4, 12, 21, 31]。

3.其他组织器官受累表现:暴发性心肌炎患者早期大多数没有明显的肝脏及肾脏功能损害,但也有少数患者(约5%)在心肌损害的同时合并明显肝脏功能损害,可能为病变同时累及。然而,多器官功能损害或衰竭主要为救治不及时不规范、长时间休克所致,包括肝功能损伤、肾功能损伤、凝血异常,甚至弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),少数患者由于肺淤血、炎症风暴所致肺损伤或合并肺部感染可累及呼吸系统出现呼吸急促甚至急性呼吸窘迫综合征^[2, 30]。部分患者出现严重肺损伤导致呼吸困难、

低氧血症被诊断为重症肺炎,忽略了心肌炎的诊断^[4, 14, 21]。

三、体征

1. 生命体征:(1)发热:部分患者可有体温升高。原发的病毒感染一般体温不会太高,少数患者体温升高可达 39℃。(2)低血压:暴发性心肌炎患者因严重的心功能不全及全身毒性反应常导致低血压,严重时血压测不出。(3)呼吸急促或呼吸抑制:呼吸频率可大于 30 次/min,也可见频率减慢,严重时频率小于 10 次/min,以及血氧饱和度低于 90% 或更低。(4)心率和心律异常:窦性心动过速是暴发性心肌炎患者常见表现之一,但部分患者心率可以基本正常。同济医院 120 余例患者统计分析发现,入院时窦性心动过速者占 27.6%。与体温升高不相称的心率增快,为考虑暴发性心肌炎诊断的重要临床线索。部分患者可出现心动过缓和不同程度的传导阻滞,这与心肌炎症累及传导系统有关。此外,常可以出现室性或室上性早搏,室性或室上性心动过速、室颤等,其中以室性心动过速和室颤对血流动力学影响最大。

血压、呼吸、心率这些指标异常提示血流动力学不稳定,是暴发性心肌炎常见表现,也是病情严重程度的指征^[4, 14, 30, 32-33]。

暴发性心肌炎常见体征总结见表 6^[2, 4, 14, 30, 32-34]。

2. 心脏相关体征:心尖搏动减弱、叩诊心界通常不大,听诊心音明显低钝、常可闻及第 3 心音及

第 3 心音奔马律;可出现肺部啰音及哮鸣音;右心功能不全体征通常不明显,与全身肌张力低,回心血量减少有关;当合并心包炎心包积液时可出现颈静脉充盈、肝脏增大等,这些常不显著^[2, 4, 34]。

3. 其他体征:患者一般精神差,反应较迟钝。由于休克可出现全身湿冷、末梢循环差及皮肤花斑样表现等;由于脑灌注减低和脑损伤等可出现烦躁、反应迟钝、意识障碍甚至昏迷;肝脏损害明显时可以出现黄疸;凝血功能异常时可见皮肤瘀斑瘀点等^[14, 30, 35]。

四、实验室检查

1. 血常规:暴发性心肌炎患者的血常规变化依据病原和个体反应的差异不同。临床观察到,部分患者周围血白细胞总数和中性粒细胞比例无明显增高,但有相当一部分患者则显著增高,可能为心肌严重损伤后组织抗原释放所致(类似急性心肌梗死)。华中科技大学附属同济医院对 120 例未合并细菌感染的暴发性心肌炎患者分析发现,入院时血常规白细胞总数为 $(9.91 \pm 0.42) \times 10^9/L$,中性粒细胞占 $(78.47 \pm 1.09)\%$ ^[36]。然而,少数患者白细胞总数降低,血小板数也可能减少。如外周血中嗜酸性粒细胞升高,则需要警惕嗜酸性粒细胞性心肌炎^[37]。中性粒细胞/淋巴细胞比例和单核细胞/淋巴细胞比例升高提示心肌炎病情严重^[38]。血液系统疾病、肿瘤化疗/靶向药物治疗或自身免疫性疾病相关心肌炎患者,血细胞变化规律常随基础疾病状态而变化,需要动态监测血常规变化^[39]。白细胞总数和中性粒细胞比例增高需要注意鉴别合并细菌感染或严重感染致脓毒症性心肌病可能。

2. 肝肾功能、电解质、酸碱平衡:暴发性心肌炎患者早期通常仅有心肌严重损伤,可伴谷草转氨酶和谷丙转氨酶轻度升高,偶有患者合并肝脏严重受损而早期显著增高。但是,患者长时间休克未及时纠正,或长时间大剂量使用去甲肾上腺素等血管活性药物,可出现严重肝损害、胆酶分离和 DIC,并伴有肾功能不全等多器官功能损伤^[21, 40]。肝肾功能不全的严重程度,尤其是继发性损伤对暴发性心肌炎患者的预后有重要的影响^[41-42],建议常规动态监测肝肾功能(I, C)。

部分患者由于进食减少、休克等原因,可能出现电解质及酸碱平衡紊乱,维持水、电解质和酸碱平衡很重要,尤其要注意血清钾水平,建议保持在 $4.0 \sim 5.0 \text{ mmol/L}$ (I, A)^[43]。

暴发性心肌炎患者可表现为低血压同时合并

表 6 暴发性心肌炎常见体征

临床表现	发生比例(%)	证据等级
生命体征 ^[4, 14, 30, 32-33]		
发热	64.5	B
低血压	90	B
呼吸急促	6	B
心动过速	20~30	B
心脏相关体征 ^[2, 4, 34]		
搏动异常	-	B
心音异常	-	B
左心功能不全	-	B
右心功能不全	-	B
心源性休克	-	B
其他器官受累体征 ^[14, 30]		
黄疸	-	C
少尿、无尿	-	B
皮肤瘀斑	-	C

注:-为无数据



肺淤血甚至肺水肿、低氧血症^[44]。建议常规持续监测血氧饱和度,动态监测动脉血气和血乳酸水平以评价组织缺氧及休克的纠正情况;对于放置了中心静脉导管或 Swan-Ganz 导管的患者,可监测中心静脉或混合静脉血气,以了解患者的体内酸碱平衡、氧合状态及组织代谢状态,后者对暴发性心肌炎患者休克严重程度的判断有重要意义(I,A)^[45]。

3. 心肌损伤标志物:大部分暴发性心肌炎患者高敏肌钙蛋白 I 或 T (high-sensitivity cardiac troponin I/T, hs-cTnI/T) 或肌钙蛋白 I (cardiac troponin I, cTnI) 显著升高,甚至超出实验室检测范围上限,其水平变化与疾病治疗及预后密切相关。hs-cTnI 的绝对值和相对变化速率是暴发性心肌炎患者院内死亡的预测因素^[46]。另外,亦有个案报道肌钙蛋白升高不显著的暴发性心肌炎,因此,肌钙蛋白升高不显著时,并不能绝对排除暴发性心肌炎,尤其是嗜传导系统细胞的病毒,突出表现为传导阻滞,需结合心内膜活检、心脏核磁共振等综合判断^[30, 47]。肌酸激酶及其同工酶、乳酸脱氢酶、谷草转氨酶以及肌红蛋白等升高也可提示心肌损伤,但这些指标的敏感性和特异性均低于 hs-cTnI 或 cTnI。推荐动态监测 hs-cTnI 或 cTnI 作为评价暴发性心肌炎心肌损伤的标志物^[4, 13](I,B)。

4. B 型利钠肽 (B-type natriuretic peptide, BNP) 或 N 末端 B 型钠尿肽原 (N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP): BNP 或 NT-proBNP 是判断暴发性心肌炎患者心功能状态的敏感指标^[48]。暴发性心肌炎患者血浆 BNP 或 NT-proBNP 水平通常显著升高,可达 1 万至几万 nmol/L 以上。NT-proBNP 水平显著升高是暴发性心肌炎患者出现心源性死亡和心脏移植等不良预后的预测因素。合理治疗可使其迅速下降,下降速度也是预测治疗效果和判断预后的重要参考^[49-50]。建议常规动态监测血浆 NT-proBNP 水平及其变化用于对暴发性心肌炎患者心功能损伤以及病情严重程度和转归的判断(I,B)^[49-50]。

5. 凝血功能检测:休克和炎症风暴可激活血小板和凝血系统,导致凝血功能亢进,凝血因子消耗,进而发展为 DIC^[51-52],肝脏损害可能促进其发生。及时发现和纠正 DIC 对于患者的预后极为重要^[53]。对于使用主动脉内球囊反搏 (intra-aortic balloon pump, IABP) 和 (或) 体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 的患者,需规范监测凝血功能^[54]。因此推荐常规动态监测患者的凝血

功能(I,A)。

6. 炎症因子检测:C 反应蛋白是使用最广泛的全身炎症标志物,血沉增快(生理因素外)也可提示感染与免疫反应的状态。但 C 反应蛋白和血沉为非特异性指标,一部分暴发性心肌炎患者可增高。

高通量炎症因子芯片检测:研究发现,暴发性心肌炎患者起病早期,血浆 122 种炎症因子中有 39 种的表达水平发生了显著变化(28 种升高和 11 种下降)。其中,可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble suppression of tumorigenicity-2, sST2)、纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、唾液酸结合免疫球蛋白样凝集素(sialic acid-binding immunoglobulin (Ig)-like lectin 5, siglec-5)、CD163、白细胞介素 4(interleukin-4, IL-4)、白细胞介素 17B(interleukin-17B, IL-17B)和血管内皮生长因子-C(vascular endothelial growth factor-C, VEGF-C)显著上升,细胞毒性 T 淋巴细胞相关蛋白 4(cytotoxic T lymphocyte antigen 4, CTLA4)显著下降,在患者经过合理治疗、病情好转后会逐渐恢复正常水平;其他细胞因子如肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)等也增高^[21, 52, 55]。特别是 sST2 用于鉴别暴发性心肌炎和非暴发性心肌炎甚至比 NT-proBNP 和 cTnI 更敏感^[56],有临床症状且血浆 sST2 大于 58.39 ng/ml 可诊断为暴发性心肌炎,敏感性达 85.7%,特异性高达 94.7%^[23]。因此,推荐对疑诊暴发性心肌炎患者的血浆炎症因子水平进行常规检查和动态监测,这对疾病的诊断、治疗效果和预后评价有重要的意义(I,B)。

降钙素原(procalcitonin, PCT)是一种由 116 个氨基酸组成的糖蛋白,在细菌、真菌及寄生虫感染和脓毒血症刺激后,由激活的炎症细胞和组织细胞产生释放到血液中,一般随感染程度的变化而变化(通常作为细菌感染的参考依据)^[57]。细菌毒素如脂多糖(内毒素)是最重要的诱导物,PCT 与心肌炎患者的病情严重程度和住院时间呈正相关^[38, 58]。但是,PCT 也可由炎症因子如 IL-1 β 、IL-6 和 TNF- α 刺激产生。但是临床上注意到,大多数暴发性心肌炎患者 PCT 升高甚至显著升高并非细菌感染所致,如华中科技大学附属同济医院心内科对 69 例暴发性心肌炎患者观察发现,入院当天血浆 PCT 水平为 (37.96 \pm 20.02) nmol/L,而次日达到 (281.84 \pm 98.28) nmol/L,直至好转出院前仍为 (39.26 \pm 18.85) nmol/L,但未发现细菌感染的依据。这表明,暴发



性心肌炎患者 PCT 增高,与心肌炎症细胞浸润、心肌损伤和炎症风暴刺激有关^[59]。所以,临床上应注意观察和鉴别,结合其他感染证据如影像和病原学检查确定是否合并感染,而不能单凭 PCT 或周围血白细胞增高作出合并细菌感染的诊断(IIb)。只有当明确暴发性心肌炎患者合并细菌感染时,可参考 PCT 的水平指导抗生素的使用和效果评价。

五、暴发性心肌炎的特殊检查

1. 心电图:对本病诊断敏感性较高,但特异性低,应多次检查,比较其变化。窦性心动过速最为常见,但也有患者心率无明显变化。暴发性心肌炎患者入院时心电图可见各导联显著低电压,部分患者 QRS 波增宽、广泛导联或部分导联 ST 段抬高或压低、多有 T 波低平和(或)倒置、可伴有束支或室内传导阻滞^[30, 60]。较多患者呈现类急性心肌梗死图形,提示患者心肌广泛透壁受损且严重,暴发性心肌炎患者亦可出现各种心律失常,如心房颤动、完全性房室传导阻滞、短阵室性心动过速或室颤^[11],心律失常为晕厥和心脏骤停的原因,而低血压/休克则是心律失常最重要的诱发因素。华中科技大学附属同济医院 123 例暴发性心肌炎患者的资料显示,入院时所有患者 12 导联心电图均见电压降低,47%QRS 波增宽,84%QTc 延长。值得注意的是,心电图变化可非常迅速,应持续心电监护,有变化时常规记录心电图(I, B)^[34]。

2. 超声心动图:超声心动图可用于对心脏结构、功能和血流状态做出全面评估。暴发性心肌炎患者可见以下变化^[10, 60-61]:(1)心脏功能障碍,左心室收缩功能显著降低,并且左心室射血分数短期内(数小时)急剧下降是暴发性心肌炎的重要特征之一,部分患者左心室射血分数值甚至低于 10%;左心室舒张功能也明显受损。经合理有效治疗,心功能可在短期内显著改善,数日至 2 周后恢复至接近正常水平;(2)左心室弥漫性室壁运动减低,甚至为蠕动样搏动;亦可出现室壁运动不协调或节段性运动异常,即在弥漫性运动减低的基础上部分节段运动减低更明显,出现无运动、反常运动,甚至室壁瘤形成,系心肌炎症受累不均所致,通常与心电图 ST 段抬高导联定位相一致。这些变化在有效治疗后可逐渐恢复正常;(3)心腔大小变化:多数患者心腔大小正常,仅少数患者心腔稍扩大,极少数明显扩大^[62],积极有效治疗后可恢复;(4)室壁呈可逆性增厚,系心肌炎性水肿所致,通常为 12~13 mm,严重时甚至达 20~30 mm,以室间隔更明显^[62];(5)左心

室长轴应变在暴发性心肌炎患者中显著下降,且早于心功能的下降,被认为有助于早期诊断^[63]。此外,监测腔静脉直径及其吸气时变化率有助于患者血容量判断,帮助指导液体治疗。超声心动图可帮助鉴别心脏瓣膜病、肥厚型或限制型心肌病等。超声心动图对疾病的快速诊断、严重程度评估、治疗方案调整、疗效及预后评估、随访均有重要意义。推荐所有暴发性心肌炎患者常规检查,尤其对于血流动力学不稳定的患者需动态监测(I, B)^[21, 34, 60, 64]。

3. 胸部 CT 或 X 线片:大部分患者心影不大或稍增大^[65]。因左心功能不全而有肺淤血或肺水肿征象,如肺门血管影增强、肺野模糊、肺门蝴蝶影和肺野大片融合影。少数可见胸腔积液和叶间胸膜增厚。

4. 冠脉造影:暴发性心肌炎患者发病急,部分患者炎症波及心包和胸膜,甚至合并冠脉痉挛而有胸闷气急甚至胸痛,同时有心电图及心肌标志物显著变化,需与冠心病、冠脉畸形等引起的急性心肌梗死鉴别。因此,无论患者是否有冠脉粥样硬化高危因素,均应尽早行冠脉造影检查,必要时行冠脉腔内影像学检查明确诊断^[34, 65],因为两种疾病的治疗及预后完全不同。现有文献资料和华中科技大学附属同济医院 200 余例患者的经验证明,急诊造影不增加暴发性心肌炎患者死亡^[4]。但行冠脉造影时要注意尽量减少对比剂用量(I, A)^[30, 60]。

5. 心脏磁共振(cardiac magnetic resonance imaging, CMRI):CMRI 可以提供近似心肌炎病理学变化的影像学改变,包括心肌水肿,充血和毛细血管渗出,以及坏死和纤维化。应用 T1 mapping、T2 mapping 技术和细胞外容积(extracellular volume fraction, ECV)参数,还可以对心肌的组织损伤进行定量分析^[66]。CMRI 检查结合肌钙蛋白增高,已逐渐取代心肌活检,成为临床诊断心肌炎的无创方法,近年来被用于心肌炎的临床研究,尤其是低风险患者^[10](I, A)。CMRI 也有明显局限性,其检查和分析费时,不适合危重患者;对设备,尤其对分析技术要求高,对心肌中层水肿改变很难与心肌缺血鉴别;不能区分炎症病因和组织学类型。因此,由于主观和客观因素的影响,CMRI 对暴发性心肌炎急性期诊断价值有限。

6. 心内膜心肌活检:通过心内膜心肌活检进行病理学分析是传统意义上诊断心肌炎的金标准。暴发性心肌炎的组织学诊断标准见病理学部分。



近年来随着超声心动图和磁共振等影像学技术的发展,对于普通心肌炎,心肌活检应用较少。但对于以休克、急性心衰或严重心律失常等为主要表现的暴发性心肌炎,目前的研究以及美国心脏协会(American Heart Association, AHA)和欧洲心脏学会(European Society of Cardiology, ESC)相关共识推荐进行心肌活检,明确病理诊断。心肌活检可以确定病理类型、发现病原(如病毒及其载量),结合免疫组织化学染色可以帮助明确浸润的炎症细胞类型^[67],对特定类型的暴发性心肌炎如巨细胞型心肌炎、嗜酸性粒细胞型心肌炎、ICIs 相关心肌炎和结节病的诊断尤为重要^[68-70]。因此,对于暴发性心肌炎推荐积极进行心肌活检,以明确病因、病理类型和心肌损伤状态并指导临床治疗(I, B)。

暴发性心肌炎实验室及特殊检查总结见表 7。

六、诊断和鉴别诊断

1. 诊断标准:当患者急骤起病,有发热、乏力、不思饮食或腹泻等前驱症状,或有胸闷、胸痛,继而迅速出现严重的血流动力学障碍(包括低血压或休克)、或严重心律失常(房室传导阻滞、窦性心动过速、室速室颤等恶性心律失常);实验室检查 hs-cTnI/cTnI 和 BNP/NT-proBNP 显著升高,心肌损伤标志;心电图明显变化(低电压、广泛导联 ST 段及 T 波改变和传导阻滞等)应疑诊为暴发性心肌炎;若超声心动图检查呈现以下特征: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;炎症(细胞)因子,尤其是 sST2 水平明显增高;在排除急性心肌梗死和应激性心肌病等后,即可临床诊断为暴发性心肌炎。明确的病毒感染、肿瘤 ICIs 治疗史、自身免疫性疾病史、毒物摄入或药物过敏后出现显著心肌损害,排除急性心肌梗死后也应考虑暴发性心肌炎;此外,还有极少部分以病毒侵犯心脏传导系统而发作的暴发性心肌炎,主要表现为恶性心律失常如高度房室传导阻滞,频发室速室颤等,hs-cTnI/cTnI 和 BNP/NT-proBNP 在早期升高并不显著,这类患者在排除电解质紊乱、遗传性离子通道疾病后,需尽早行炎症因子检测、超声心动图检查、心肌活检或者 CMRI、氟-18-脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层显像(¹⁸F-fluorodeoxyglucose-positron emission tomography, ¹⁸FDG-PET)检查以明确诊断。

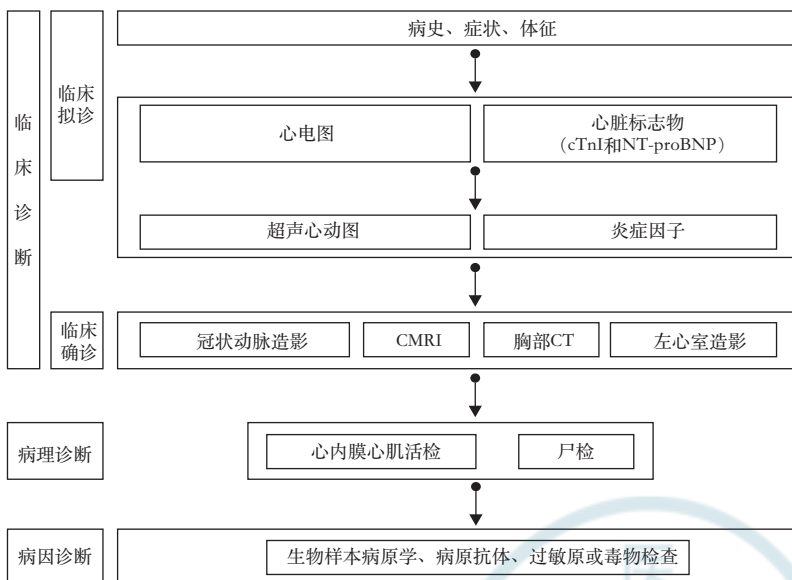
2. 诊断流程:暴发性心肌炎的诊断建议从临床诊断、病理诊断和病因诊断 3 个层面进行。临床诊断包括拟诊和确诊 2 个等级。极早作出临床诊断至关重要,因此这 3 个方面并非严格按照流程分步进行。尤其是要尽早进行冠脉造影排除急性心肌梗死,采用心肌活检和炎症因子检测帮助确诊。诊断策略及流程见图 3。

(1) 临床诊断:①拟诊:通过上呼吸道或消化道感染的前驱症状、体征以及心电图、hs-cTnI/cTnI 和 BNP/NT-proBNP 显著升高,疑诊暴发性心肌炎的患者,尽快进行超声心动图的检查,有条件者尽快完成床边炎症因子特别是 sST2 检测,为明确临床诊

表 7 暴发性心肌炎实验室及特殊检查

检查	推荐级别	证据水平
推荐动态检测 cTnI 作为评价暴发性心肌炎心肌损伤的指标物	I	B
常规动态检测血浆 NT-proBNP 水平用于评估心功能不全严重程度和转归	I	B
推荐常规动态检测肝肾功能和动脉血气和血乳酸水平用于评估病情严重程度和转归	I	C
推荐常规检测并动态监测患者的凝血功能(包括 PT、PTA、APTT、TT、INR、Fib、D-二聚体,血小板计数)	I	A
推荐常规检测并动态监测炎症因子水平,用于疾病的诊断及治疗效果和预后评估	I	C
推荐常规检测并动态监测 sST2	II a	B
可参考降钙素原的水平指导抗生素的使用和效果评估	II b	B
推荐行 12 导联或 18 导联心电图,并动态监测	I	B
推荐行 24 h 动态心电图检查	II a	C
推荐经胸心脏彩色超声心动图检查,并动态监测心脏彩超变化,病情早期推荐 12~24 h 进行 1 次	I	B
推荐行胸片或胸部 CT 检查	II a	C
推荐冠脉造影检查排除冠脉血管病变	I	A
推荐进行 CMRI 检查用于心肌炎诊断及预后评价	I	B
推荐行心肌活检用于暴发性心肌炎的诊断及病理诊断	I	B

注:cTnI 为心肌肌钙蛋白,NT-proBNP 为 N 末端 B 型钠尿肽原,PT 为凝血酶原时间,PTA 为凝血酶原活动度,APTT 为部分凝血酶原活动度,TT 为凝血酶时间,INR 为国际标准化比值,Fib 为纤维蛋白原,sST2 为可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白,CMRI 为心脏磁共振



cTnI: 心肌肌钙蛋白 I, NT-proBNP: N 末端 B 型钠尿肽原, CMRI: 心脏磁共振, CT: 体层成像

图 3 心肌炎诊断流程图(心电图、超声心动图、心脏标志物检测、冠脉造影和炎症因子检测需要立刻完成;胸部 CT 和左心室造影在必要时进行,胸部 CT 为了排除严重感染所致脓毒症性心肌病,左心室造影为了排除应激性心肌病;CMRI 根据情况择期进行)

断提供依据。②确诊:对于拟诊为暴发性心肌炎的患者,通常需要做冠脉造影排除急性心肌梗死等疾病(见下文鉴别诊断),可临床确诊暴发性心肌炎。

(2)病理诊断:尽早行心肌活检或者通过尸检组织明确病理类型。

(3)病因诊断:对于暴发性心肌炎患者,可通过病原微生物检测,自身免疫相关抗体及毒物检测,进一步寻找导致暴发性心肌炎的病因。

3.鉴别诊断:由于暴发性心肌炎可累及多器官和系统,临床表现严重且具有多样性,在病程早期常需要使用上述的检验和检查方法以排除其他疾病,需要鉴别的疾病包括:(1)急性心肌梗死:尤其是大面积心肌梗死可出现肺淤血导致循环衰竭、休克,心电图变化及心肌标志物 hs-cTnI/cTnI 和 BNP/NT-proBNP 显著升高,是最需要与暴发性心肌炎鉴别的疾病。主要通过冠脉造影与暴发性心肌炎进行鉴别,同时结合 CMRI、炎症因子等综合评估。

(2)脓毒性心肌病:严重细菌感染休克时毒性和免疫损害也可导致心肌轻重不等的损伤,严重时心脏收缩功能显著下降,hs-cTnI/cTnI 和 BNP/NT-proBNP 显著增高,超声心动图也可见到心肌低动力表现,细胞因子水平也升高,类似暴发性心肌炎。但该类患者早期有明确的细菌感染灶、血

白细胞显著升高及其他全身表现,血培养或病原学检查的阳性发现有助于鉴别。

(3)普通急性心肌炎:普通急性心肌炎通常也有前期感染史、胸闷、心悸等症状及心肌损伤,但是急性心肌炎心功能受损明显较轻,临床症状较暴发性心肌炎轻,无明显血流动力学障碍和严重的传导异常,细胞因子水平增高不显著,尤其是 sST2 水平 <780 nmol/L;病情可长期迁延而成为慢性心肌炎或心肌病改变。

(4)应激性心肌病:又称左心室心尖部气球样变综合征。该病多见于女性,有强烈的心理应激作为诱因。临床表现为心脏功能严重损害,hs-cTnI 和 NT-proBNP 显著增高,与急性心肌梗死非常相似,但冠脉造影没有固定狭窄,合理治疗能迅速康复。嗜铬细胞瘤交感危象时也可模拟强烈应激而诱发应激性心肌病^[7]。左心室造影及心肌活检可帮助明确诊断。另外,暴发性心肌炎心脏功能损伤严重时少数患者心脏也有气球样改变,要结合病史及血液细胞因子检测予以鉴别。

除上述疾病外,还要与病毒性肺炎等疾病相鉴别。

暴发性心肌炎的急性期救治

由于暴发性心肌炎患者起病急骤,病情变化快,死亡率高,为保证“以生命支持为依托”的综合救治方案的规范实施,提高暴发性心肌炎抢救成功率,建议各单位根据实际情况建立暴发性心肌炎救治的快速反应团队和规范、简洁、容易掌握的实践路径。

一、暴发性心肌炎救治快速反应团队的建立

1.心内科团队:全面负责院内暴发性心肌炎患者的诊断(包括冠脉造影、心肌活检等)、风险评估、生命支持系统的建立、运行和管理,综合救治方案的实施以及长期随访。与基层医院建立信息互通,一旦拟诊暴发性心肌炎的患者有转诊需要时,根据条件和患者病情,可由基层医院直接转诊或由快速反应团队成员携带生命支持设备前往协助转诊。

2.院前急救/急诊重症医学科团队:负责门急

诊患者的识别、转运、院前急救的全流程,与心内科团队共同完成患者的转诊和院前救治。

3. 影像病理科团队:包括心脏超声科医师,负责院内患者治疗及远期随访中心功能评估;心脏核磁医师负责通过 CMRI 对心肌炎进行诊断、鉴别诊断以及随访;病理科医师负责对心肌活检/尸检或心脏移植的组织标本做出精准的病理诊断。

4. 心脏大血管外科后备支持:对于经皮置入或撤除机械循环支持装置困难的患者,需要血管外科后备支持血管切开置管及撤机;极少数心功能受损严重,恢复困难的患者,可转入心脏外科桥接左心室辅助装置置入或心脏移植。

5. 多学科会诊支持小组:暴发性心肌炎患者常合并多器官功能不全,当出现心脏以外的器官障碍,救治困难时,可联合多个专科会诊后制定合适的救治方案。

以上各团队由 3~5 人组成,心内科团队负责定期对以上团队成员开展救治方案理论培训、机械支持实操和 workflow 演练等,以期暴发性心肌炎患者都能得到迅速、规范、有效的救治。

二、实践路径

1. 基层医院和上级救治中心建立信息互通,开通暴发性心肌炎救治绿色通道,如果患者或家属同意及医院条件许可,可考虑及时转诊对患者进行救治。

2. 需要以心血管内科为主导,多学科共同协作完成对急危重症患者的救治。

3. 上级救治中心协助基层医院诊断后,基层医院立即启动药物维持生命体征并快速转运至上级救治中心。

4. 上级救治中心接到转诊信息,立即启动“救治绿色通道”,心内科医护准备好生命支持辅助设备,急诊造影等,超声科医生准备好床边超声。

5. 救治中心成员接诊患者后进行病情评估,建立相应生命支持辅助系统,启动全面的救治方案。

6. 救治中心成员每日根据实验室检查及特殊检查结果进行病情评估,随时调整治疗方案。

7. 救治中心对所有救治患者院外随访 6 个月,随后可指导当地医院医生对患者进行随访。

三、具体救治内容

1. 患者床边监测:(1)心电-血压-氧饱和度和出入量监测:暴发性心肌炎患者可发生血流动力学障碍、心律失常、呼吸衰竭等危重情况,所以需要严密监测体温、血压、心率、心律、呼吸频率、血氧饱和度

和每日出入量等,每日评估症状和体征变化。心电监测可以及时发现暴发性心肌炎患者的心律失常,比如室上性心律失常、室性心律失常、房室传导阻滞等。血压监测包括无创血压和有创血压,能够准确判断休克情况。血氧饱和度主要通过指脉氧和动脉血气分析来监测。对于末梢循环较差的患者,动脉血气分析监测氧分压和氧饱和度更为准确(I, A)^[72]。常规静脉到动脉体外膜肺氧合(venous arterial ECMO, VA-ECMO)辅助的暴发性心肌炎患者,右上肢的血氧饱和度更能够反映患者的全身氧合情况(I, B)^[73]。

(2)有创血压监测:相对于无创血压,有创血压监测的准确性较高,主要适用于血流动力学状态不稳定,病情严重的患者(I, A)^[74]。收缩压低于 90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)低于 60 mmHg 超过 30 min,被认为是休克的常见血流动力学指标。有创血压通常通过桡动脉、肱动脉、股动脉、足背动脉等部位穿刺置管测得。稳定的有创血压波形对于 IABP 较为重要,通过主动脉内收缩压、舒张压和反搏压的监测可以有效评估 IABP 的支持效果。而接受 VA-ECMO 辅助的患者,由于左心室后负荷增加,血压差变小,可以间接评估患者心功能和主动脉瓣开放情况。提高 ECMO 流量会增加患者 MAP,保持 MAP>60 mmHg 较合理(I, C)^[75]。

(3)中心静脉压:中心静脉压是右心房和胸腔内大静脉的压力,通过上、下腔静脉或右心房内管测得,反映右心房压,是临床观察血流动力学的主要指标之一。在休克患者中,中心静脉压超过 15 mmHg 提示可能存在右心功能不全或容量超负荷,是较重要的血流动力学指标(II, B)^[76]。接受机械通气的患者,由于胸腔内压增加,会增加中心静脉压。而接受 VA-ECMO 支持的患者,由于腔静脉引流造成回心血量减少,中心静脉压会明显下降。在使用中心静脉压来评估容量状态时,需要考虑这些因素的影响。

(4)脉搏波指示连续心排量(pulse indicator continuous cardiac output, PICCO)血流动力学监测:PICCO 通过经心肺热稀释和脉冲轮廓分析相结合,整合了大量静态和动态血流动力学参数,包括心输出量(cardiac output, CO),全心舒张末期容积(global end-diastolic volume, GEDV),血管外肺水(extravascular lung water, EVLW),每搏变异率(stroke volume variation, SVV)等。PICCO 获得的血



流动力学指标提高了床边评估的准确性,并可以指导临床决策,尤其是在低血压患者中(I, B)^[77]。但是, PICCO 的准确性也受多方面因素影响,比如连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT), IABP、ECMO 等常见的重症抢救技术会影响热稀释过程,使用 PICCO 监测血流动力学时需要慎重考虑。

2. 急性期患者救治:救治原则:使用“以生命支持为依托的综合救治方案”,强调极早识别、极早诊断、极早预判和极早救治。尽管暴发性心肌炎起病急骤,病情进展迅速,早期病死率高,但是患者一旦度过危险期,长期预后大多数较好。因此应高度重视暴发性心肌炎的治疗,一旦做出临床诊断尽快开始治疗,挽救患者生命^[1]。患者的突出问题是急性循环衰竭和心源性休克,其主要病理生理机制是过度免疫激活和炎症风暴形成。根据我国多中心试验的成熟经验和多地的临床实践,本指南推荐“以生命支持为依托的综合救治方案”对暴发性心肌炎患者进行救治。其核心内容包括如下治疗,(1)机械生命支持:使用机械循环装置维持循环稳定和保证器官灌注,让衰竭的心脏休息,而非使用强心和血管活性药升血压,机械生命支持为治标之策;必要时使用呼吸机辅助呼吸、置入临时起搏器和开展血液净化治疗;(2)免疫调节治疗:使用足够剂量的糖皮质激素和足够剂量的免疫球蛋白调节免疫,为

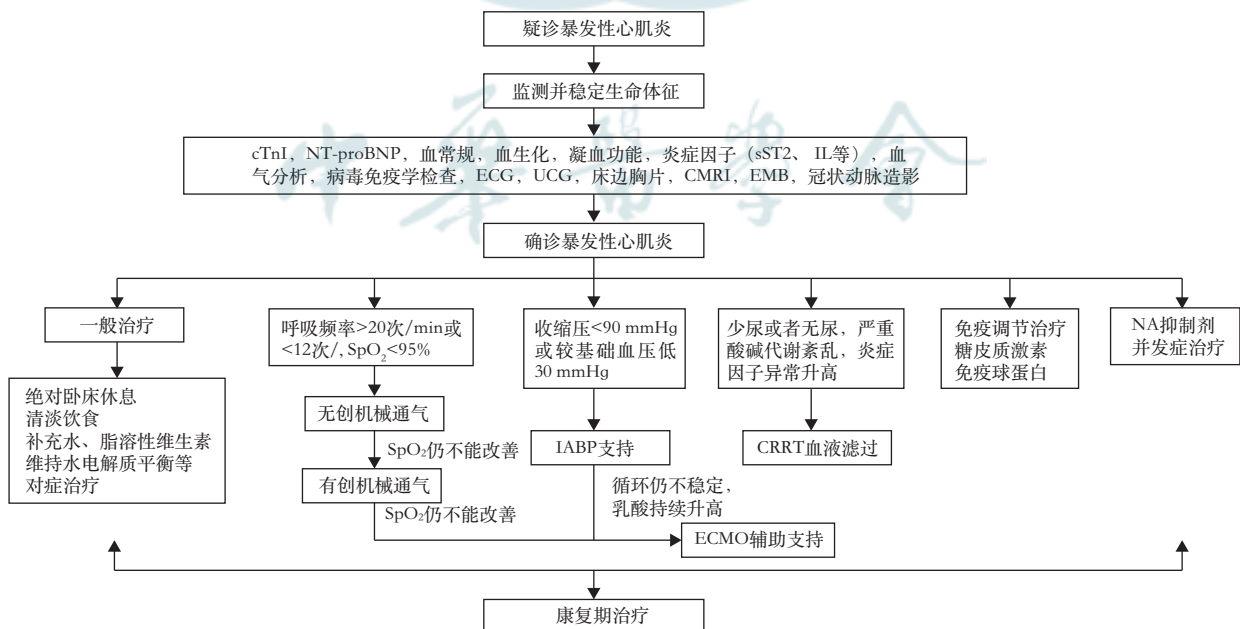
治本之策;使用神经氨酸酶抑制剂帮助减轻心肌损伤等。暴发性心肌炎患者急性期治疗流程如图 4 所示。

救治方案:生命支持治疗是暴发性心肌炎各项治疗措施的重中之重,是暴发性心肌炎“以生命支持为依托的综合救治方案”的中心环节。生命支持治疗包括机械循环支持和呼吸支持等。

(1)机械生命支持:暴发性心肌炎时,心肌出现泵功能衰竭、低血压或心源性休克,加之肺淤血和肺部炎症损伤,全身血液和氧的供应严重障碍。机械循环支持主动减少心脏做功,在系统治疗下恢复心脏功能,是首选的治疗方案和救治的中心环节之一。血管活性药物及强心剂等将加重受损心脏负担,加重多器官缺血及促进心肌炎症损伤,造成严重后果。所以血管活性药物及强心剂仅仅是在缺乏机械循环支持条件时短暂使用,一旦有条件立刻采用机械循环支持^[30, 78]。

机械循环支持措施包括 IABP、ECMO、Impella 和其他心脏辅助装置、积极机械通气治疗。

IABP: IABP 的球囊在心脏舒张早期快速充气(30~60 ml 不等),球囊占据主动脉(左锁骨下动脉开口远端至左肾动脉开口近端)内空间,可升高主动脉压,驱动血液流动,增加心脑和肾脏等脏器的灌注;在心脏收缩期前球囊快速放气,这时主动脉内压力降低,可减低心脏收缩时的后负荷,减少心



cTnI: 心肌肌钙蛋白 I, NT-proBNP: N 末端 B 型钠尿肽原, sST2: 可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白, IL: 白细胞介素, ECG: 心电图, UCG: 超声心动图, CMRI: 心脏磁共振, EMB: 心内膜心肌活检, SpO₂: 血氧分压, LVEF: 左心室射血分数, IABP: 主动脉内气囊反搏, CRRT: 连续肾脏替代治疗, ECMO: 体外膜肺氧合, NA: 神经氨酸酶; 1 mmHg=0.133 kPa

图 4 暴发性心肌炎患者急性期治疗流程图

脏做功,增加每搏输出量和前向血流灌注^[30, 78]。最近一项关于心源性休克患者应用 IABP 的大样本回顾性研究表明,在暴发性心肌炎患者中应用 IABP 可显著减少院内死亡^[79];而多中心研究及经验报告证实,暴发性心肌炎患者早期应用 IABP 能显著将收缩压提高 20 mmHg 以上,降低增快的心率约 10 次/min,减少血管活性药物用量,改善近期和远期预后^[3-5, 25]。如极早使用,70% 以上的患者不需要加用其他机械循环装置如 ECMO 即可维持循环稳定。因此,推荐暴发性心肌炎患者发现低血压、心率增快等休克早期表现即优先使用 IABP (I, A)^[3-6, 25, 30, 79]。置入 IABP 的患者推荐抗凝治疗,目前国内广泛使用的抗凝方案有:①肝素 0.5~1.0 mg/kg, 6~8 h 静推 1 次;每 2 h 监测 1 次活化凝血时间(activated clotting time, ACT),维持 ACT 时间 180~220 s,或监测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),维持其时间是正常的 1.5~2.0 倍;②肝素 100 mg 加入 50 ml 生理盐水中用微量泵均匀缓慢推注,速度为 2~4 ml/h,监测指标同上;③低分子肝素每天 2 次,无需监测;④肝素诱导血小板减少症患者,可使用比伐卢定代替,静脉注射 0.75 mg/kg,然后立即静脉滴注 1.75 mg·kg⁻¹·h⁻¹,维持 ACT 时间 180~220 s。

ECMO:采用 VA-ECMO,直接将血液从右心房水平引流至体外氧合再回输至主动脉(1~6 L/min),能够完全或者部分替代心肺功能,达到迅速稳定循环的作用。VA-ECMO 应用于暴发性心肌炎治疗已得到大量临床数据支持^[13, 60, 80-81]。VA-ECMO 辅助启动时机:①暴发性心肌炎患者使用 IABP 支持休克仍不能完全纠正,仍有周围灌注不足时加用 ECMO;②暴发性心肌炎心脏骤停患者,尤其是标准心肺复苏超过 10 min 没有恢复有效自主循环或间断短时间恢复自主循环,期间又反复出现心脏骤停者,或反复发作室性心动过速者;③无 ECMO 辅助禁忌证^[30, 82]。据报道 ECMO 中位治疗时间为 5~9 d,好转出院率为 55%~81.8%^[60, 83-84]。但是,近年来多个中心按照中国专家共识建议,首先使用 IABP,不足以纠正休克时加用 ECMO(即联合使用 IABP 和 ECMO),同时使用免疫调节治疗,结果使暴发性心肌炎院内病死率降至 5% 以下^[3-4]。VA-ECMO 辅助循环不足之处是增加左心室后负荷和增加肺水肿风险,可导致主动脉瓣开放困难,左心室功能恢复慢,ECMO 难以拆除。而联合 IABP 则能弥补其不足。总之,在使用 IABP

仍然不足以纠正循环障碍时,推荐立即加用 ECMO。当患者循环严重障碍、左心室动力严重不足或心脏骤停心肺复苏时,立即启用 ECMO,同时置入 IABP 联合治疗(I, A)^[12-13, 60-85]。置入 ECMO 辅助的患者同样需要抗凝治疗,因血栓形成风险极高,抗凝方案主要使用普通肝素便于监测和调整剂量,如有肝素诱导血小板减少症患者也可使用比伐卢定抗凝治疗,监测指标及用法同 IABP。

Impella 和其他心脏辅助装置:除了 IABP 和 ECMO 两种机械循环辅助支持技术外,还有 Impella 和 Tandem Heart^[86]。Impella 系统的工作原理为通过导管前端的内置微型轴流泵将左心室的氧合血液经导管跨过主动脉瓣直接泵入升主动脉,建立左心室-升主动脉引流途径,部分替代左心室功能^[87]。近年来,将 Impella 单用或联合 IABP/VA-ECMO 用于暴发性心肌炎患者的循环支持,能缩短支持时间,改善心功能不全的长期预后,已得到较多临床证据的支持(II a, C)^[84, 88-90]。Tandem Heart 作为双心室辅助系统,在暴发性心肌炎的循环支持中亦有个案报道(II a, C)^[91]。

积极机械通气治疗:呼吸机可作为急性左心衰的辅助治疗手段,能改善肺功能,尤其是能够显著降低患者劳力负荷和心脏做功。根据尽一切可能减轻心脏负荷这一重要原则,建议在患者呼吸急促/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,即刻给予机械通气治疗^[92-93]。常用机械通气方式包括无创机械通气和有创机械通气。①无创机械通气:推荐用于呼吸困难或呼吸频率>20 次/min、能完全配合和适应呼吸机通气,且预计病情能够短期缓解的暴发性心肌炎患者^[94]。意识不清、气道自洁能力障碍的患者,禁忌使用无创机械通气^[95-96]。应用无创通气治疗时应严密监测患者的生命体征及治疗反应,必要时改为有创机械通气;②有创机械通气:应用指征为不能适应无创机械通气的患者以及无创通气支持不足的低氧血症患者^[93, 97]。对于暴发性心肌炎,有创机械通气的适应证较其他疾病明显宽松。虽然目前缺乏随机对照试验研究评估早期有创机械通气对暴发性心肌炎合并呼吸衰竭的治疗意义,但国内的经验证明,有创机械通气能更有效地改善低氧血症,降低呼吸做功,缓解呼吸窘迫,帮助心脏功能恢复(I, A)。

(2)CRRT:主要目的是帮助暴发性心肌炎患者持续清除毒素和炎症因子,减轻炎症风暴所致的损



伤,同时帮助调节体液及酸碱平衡,稳定内环境。合并肾功能损伤或急性左心衰时应早期使用(II a, C)^[79, 98]。

免疫吸附可能帮助更有效地清除炎症因子。目前虽尚无大规模临床试验的循证证据,但小样本的临床研究结果表明^[99-100],免疫吸附治疗可以改善患者的临床症状和心脏功能(II a, B)^[101]。

(3)免疫调节治疗:暴发性心肌炎时由于过度免疫激活和炎症风暴导致心肌严重损伤。针对这种病理生理基础,采取包含足够剂量糖皮质激素和足够剂量免疫球蛋白的免疫调节治疗,而非使用细胞毒性药物的免疫抑制治疗,能够阻断发病环节、减轻炎症水肿、抗休克、缓解临床症状、挽救患者生命和改善预后。

①极早使用足够剂量糖皮质激素:糖皮质激素具有明显的抗休克、抗心肌炎症、水肿和损伤的作用^[102],激素的使用不仅没有促进病毒扩散,而且还减少了心肌病毒滴度,研究显示这与其显著增加干扰素产生有关^[103-104]。推荐暴发性心肌炎患者应极早、足量使用糖皮质激素^[3, 4, 12, 14, 30, 33],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、cTnI 水平、炎症因子水平、CMRI 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)。

②极早静脉使用足够剂量免疫球蛋白:免疫球蛋白制剂从健康人血浆中获得,具有抗病毒、抗炎和调节免疫的多重作用。研究表明,免疫球蛋白的 Fc 片段结合于免疫细胞尤其是巨噬细胞 Fc 受体,从而产生明显抗炎作用^[105]。免疫球蛋白结合于巨噬细胞 Fc 受体能产生明显极化效应,使 M1 型巨噬细胞明显减低,而 M2 型显著增加,从而抑制心肌炎时心肌炎症因子转录和翻译,同时免疫球蛋白治疗明显减少心肌单核/巨噬细胞等炎症细胞浸润和树突样细胞数量,抑制心肌炎症^[106]。推荐入院后尽早开始丙种球蛋白每天 10~20 g 静脉注射,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)^[4, 14, 85, 107]。

虽然缺乏单独使用糖皮质激素或免疫球蛋白治疗暴发性心肌炎的大样本对照研究,但一些小样

本研究证实静脉使用丙种免疫球蛋白对于暴发性心肌炎患者治疗效果良好,尤其是我国联合使用足够剂量的糖皮质激素和足够剂量的免疫球蛋白治疗暴发性心肌炎取得了显著成效,因此结合基础研究成果提出了二者联合使用的“免疫调节治疗”的新概念。

(4)抗病毒治疗:虽然根据临床前驱症状仍然认为病毒感染是心肌炎最常见的始动因素,但是大部分患者并没有病毒感染的直接证据,而且除流感病毒外,大部分抗病毒药物均为非特异性的,并且效果不确定,所以暂不作特别推荐。

神经氨酸酶抑制剂奥司他韦和帕拉米韦是抗甲、乙型流感病毒的主要手段^[108]。近年来研究表明,心肌损伤后神经氨酸酶表达水平显著增高并释放,导致心肌细胞表面去唾液酸化而加重心肌损伤,神经氨酸酶抑制剂抑制去唾液酸化而起到心肌保护作用^[3, 109]。推荐暴发性心肌炎患者常规使用磷酸奥司他韦胶囊(75 mg 口服,2 次/d),或静脉使用帕拉米韦(II a, C)^[12]。

(5)血管活性药和正性肌力药: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。对于暴发性心肌炎患者,原则上不使用这类药物。但是,在不具备机械循环支持条件时可短暂使用,在维持重要脏器最低灌注的情况下,使患者的 MAP 维持在 60~65 mmHg^[110-111],尽量减少血管活性药物使用的剂量和时间,及早行机械循环支持或者转诊到有机械循环支持条件的中心救治(I, A)^[3, 79, 112]。

正性肌力药物通过增加心肌收缩力,降低左心室充盈压来改善左心室功能。左西孟旦作为钙增敏剂,具有选择性对收缩期 Ca²⁺的增敏作用,从而增加心肌收缩力,改善舒张功能^[113-114]。但是其仍然增加心肌耗氧,急性期不推荐使用,在恢复期可考虑使用^[115-119]。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)^[120-122]。

洋地黄类药物是我国最常用的正性肌力药物,有少量的个案报道,但应谨慎使用(II a, C)^[123-125]。

(6)其他治疗:积极进行一般对症和支持治疗,主要内容包括:①绝对卧床休息,减少探视和干扰,避免情绪刺激与波动;②给予清淡、易消化且富含营养的饮食,少食多餐,或者经鼻饲管营养;③鼻导管、面罩吸氧或正压给氧;④曲美他嗪等可改善心肌能量代谢的药物^[126-127];⑤补充水溶性和脂溶性

维生素,将有助于预防 DIC;⑥液体补充:量出为入,切忌液体快进快出;⑦使用质子泵抑制剂,防止应激性溃疡和消化道出血;⑧高热时可物理降温或糖皮质激素治疗,不建议应用非甾体抗炎药物。

暴发性心肌炎的常见并发症及其防治

一、心律失常及其预防和治疗

20%~30%的暴发性心肌炎患者合并严重心律失常^[5]。如发生严重心律失常将导致或加重血流动力学障碍,威胁患者生命。除心肌炎症外,触发心律失常的最重要的危险因素包括严重低血压、缺氧和多巴胺等血管活性药物的使用等。可从如下几方面进行预防,首先是消除上述触发因素,包括拟诊后立刻静脉注射地塞米松 10~20 mg;最小剂量多巴胺和间羟胺或去甲肾上腺素维持 MAP 60~65 mmHg(不宜过高);呼吸急促则给予机械通气;合并心律失常的治疗原则应遵循现有的心律失常指南,同时应充分考虑患者的心脏功能和血压水平选择合适的药物或处理策略^[128-133]。

1. 快速型心律失常的治疗:(1)针对影响血流动力学的快速型心律失常(如心房颤动、心房扑动及房性心动过速、室速和室颤等),导致血流动力学障碍者,应立即予电复律,同时使用药物预防复发,如静脉注射乙胺碘呋酮等;反复发作,以稳定血流动力学、改善症状为目标,应尽早使用体外机械循环支持治疗(Ⅱa,C)。

(2)对于频发室性期前收缩等血流动力学相对稳定的心律失常,根据临床症状、心功能状态,选用适当治疗策略及抗心律失常药物;心肌炎患者往往合并心功能不全,在密切监测心功能以及血压的情况下,可静脉试用利多卡因、乙胺碘呋酮以及快速短效的受体阻滞剂治疗(Ⅱa,C)。

2. 缓慢型心律失常的治疗:明显心动过缓或传导阻滞患者应立即置入临时起搏器,如不具备置入临时起搏器条件,暂时使用异丙肾上腺素缓慢静脉泵入,但要控制剂量,防止诱发快速心律失常^[31]。绝大多数心肌炎患者的缓慢型心律失常可恢复,急性期不建议置入永久起搏器(Ⅲ,C)。极少数患者病情稳定 2 周后传导阻滞仍未恢复,再考虑置入永久起搏器;急性期发生室速室颤患者,不建议置入式心律复律除颤器(implanted cardioverter-defibrillator, ICD)(Ⅲ,C)。

二、DIC 及其防治

由于休克、炎症风暴及合并的肝脏损伤,因此暴发性心肌炎患者极易出现严重的凝血功能障碍。暴发性心肌炎合并 DIC 较常见,它是导致患者死亡的常见原因。临床观察到,暴发性心肌炎诊断和治疗延迟、长时间休克、反复出现心脏骤停和长时间使用去甲肾上腺素等升血压药物都是 DIC 发生的危险因素。有效的预防措施:(1)首先是早期诊断和及时治疗,有效纠正心原性休克和遏制炎症风暴;(2)早期每天监测凝血功能,及时发现 DIC 先兆;(3)DIC 与反复心脏骤停、循环不稳定、交感兴奋有关,应予纠正;(4)尽量避免长时间大剂量使用去甲肾上腺素、间羟胺和垂体后叶素等升血压药物,它们加重肝脏缺血和炎症,促进肝坏死及不可逆的 DIC;(5)推荐所有合并 DIC 的患者,除使用糖皮质激素和免疫球蛋白外,立即使用新鲜血浆、冷沉淀和血小板或者人工肝等治疗^[134]。

三、全身性毛细血管渗漏综合征(systemic capillary leak syndrome, SCLS)的预防和治疗

SCLS 又称高渗漏综合征,是血液系统疾病及其靶向治疗时和脓毒症时比较常见的致命性并发症,在暴发性心肌炎时偶有发生。其发生机制与炎症风暴有关,细胞因子损伤血管内皮导致血浆、蛋白渗漏至组织间隙和体腔内,于是出现低容量性休克、组织和器官水肿、血液浓缩和顽固性低白蛋白血症,心肌可发生严重水肿,SCLS 的发生与严重炎症风暴未能及时识别和处置有关。绝大部分患者按照本文介绍的治疗方案治疗病情好转后 SCLS 也能得到纠正,而重症 SCLS 患者,在机械支持和免疫调节治疗基础上,需加大糖皮质激素和免疫球蛋白用量,补充血浆,使用高分子量的羟乙基淀粉注射液帮助恢复血容量^[135];另外,抗 IL-6 单克隆抗体等治疗可能有帮助。

四、预防感染

暴发性心肌炎患者原则上不使用抗生素,但是由于使用较大剂量的糖皮质激素,部分患者有明显肺淤血表现时,或进行气管插管和血管内介入(IABP 或 IABP+ECMO)等治疗时,建议用广谱抗生素预防感染。但是,推荐持续评估,如果不合并感染,在拔除循环支持系统后停用抗生素。

如果已经发生感染,应根据病原体培养和药敏试验结果、PCT 水平、宏基因检测结果进行针对性治疗,这时宜早期足量使用抗生素,经验性用药则应采取“降阶梯”原则,尽早减轻感染对微循环系统

的损害;理想状态下,应当 1 h 内使用抗生素。在抗感染过程中,应持续动态评估,并快速寻找感染源、控制感染病灶,以便随时调整治疗策略^[2]。对于无多重耐药性高危的患者,不推荐联合用抗生素药;当病原菌明确,药敏明确时,不推荐联合用药;不推荐常规使用抗真菌药(II a, C)^[136]。

暴发性心肌炎急性期治疗推荐列于表 8。

暴发性心肌炎的康复期治疗和随访

暴发性心肌炎患者恢复出院后,心肌仍存在不同程度的炎症及水肿,可出现左心室扩大、心律失常及心功能不全表现,甚至进展为炎症性心肌病^[107, 137]。暴发性心肌炎患者出院后,需要进行康复期治疗和长期随访,以期帮助心功能恢复并预防并发症的发生。

一、康复期治疗

1. 评估及分类:暴发性心肌炎患者出院前和出院后需要进行规律且充分的评估,内容包括临床表现、生物标志物、静息心电图、24 h 动态心电图、超声心动图、必要时心肌活检或 CMRI 等^[10, 138](表 9)。

根据评估内容,出院的患者可以分为痊愈性心肌炎、恢复性心肌炎和持续性心肌炎^[138-139]。痊愈性心肌炎患者的评估指标基本达到正常;恢复性心肌炎患者的部分评估指标未达到正常,但已有显著改善;持续性心肌炎患者的心脏结构和功能无明显改善。心肌活检和 CMRI 可以反映心肌水肿、炎症、坏死、纤维化的情况,指导患者康复期的治疗^[140-142]。

2. 药物治疗:应根据患者心肌炎病理类型确定治疗方案。对于巨细胞型、嗜酸性粒细胞型、结节病型及 ICIs 相关心肌炎患者,激素或免疫抑制剂能改善患者出院后的症状(I, B)^[37, 50, 143]。心内膜心肌活检提示无病毒感染的慢性淋巴细胞型心肌炎,激素治疗能改善患者心功能^[67, 144-145](I, B),用泼尼松 40 mg/d,3 个月后逐渐减量停药。出院后心肌损伤标志物持续高于正常值或 CMRI 提示心肌炎症水肿,激素可改善患者心肌炎症水肿(II a, C)^[46, 68]。建议所有患者使用血管紧张素转换酶抑制剂、受体阻滞剂和曲美他嗪治疗;出现心律失常症状和体征的患者,可按照相关指南进行规范药物治疗(I, C)^[34, 146-147]。已接受规范抗心衰治疗,但

表 8 暴发性心肌炎急性期治疗推荐

治疗推荐	推荐级别	证据水平
血流动力学不稳定者推荐尽早使用 IABP 进行循环支持治疗	I	A
IABP 仍然不能纠正或不足以改善循环时立即启动 ECMO 或直接启用 EMCO 治疗	I	A
Impella 单用或连用 IABP/ECMO 可用于暴发性心肌炎患者的循环支持治疗	II a	C
Tandem Heart 作为双心室辅助系统可用于暴发性心肌炎的循环支持,当合并右心功能不全或以右心功能不全为主时也可考虑右心辅助装置(Impella RP)	II a	C
推荐入院后尽早开始每天 3~8 mg/kg 甲基强的松龙静脉滴注,连续 3~5 d 后依病情减半,至 20~40 mg/d 维持 1~3 个月	I	A
推荐入院后尽早开始丙种球蛋白每天 10~20 g 静脉注射,使用 3~5 d 后减半至 5~10 g 持续应用 3 d,总量约 2 g/kg	I	A
推荐使用磷酸奥司他韦胶囊(75 mg 口服,2 次/d),帕拉米韦可作为替代,连续使用 3~5 d	II a	C
推荐维持平均动脉压在 60~65 mmHg,尽量减少血管活性药物使用的量和时间,极早对患者进行机械循环支持或者转诊	I	A
正性肌力药物(左西孟旦、米力农和西地兰)可降低左心室充盈压来改善左心室功能,提高机械循环辅助装置的撤机率	II a	C
CRRT:暴发性心肌炎合并器官功能不全,特别是肾功能损伤时,推荐早期使用	II a	C
机械通气:呼吸机可作为急性左心衰的辅助治疗手段,能改善肺功能,降低患者劳力负荷和心脏做功	II a	C
心律失常的治疗		
对快速心律失常者合并血流动力学不稳定者,应立即电复律,无法终止时,推荐尽早使用体外生命支持治疗	II a	C
血流动力学相对稳定者,可静脉使用利多卡因、乙胺碘呋酮以及快速短效的受体阻滞剂治疗	II a	C
心动过缓者首选置入临时起搏器,无条件时可用提高心率的药物如异丙肾上腺素或阿托品	II a	C
发生心动过缓患者,急性期不推荐置入永久起搏器,急性期发生室速室颤患者,均不推荐置入 ICD	III	C
全身病情稳定 2 周以上传导阻滞仍未恢复者,再考虑置入永久起搏器	II a	C
其他并发症的治疗		
推荐使用质子泵抑制剂预防应激性溃疡及消化道出血	II a	C
行机械辅助支持的患者推荐给予抗生素预防感染,有明确感染证据时,根据病原和药敏针对性抗生素治疗	II a	C
不推荐常规使用抗真菌药	III	C

注:IABP 为主动脉内球囊反搏,ECMO 为体外膜肺氧合,CRRT 为连续肾脏替代疗法,ICD 为置入型心律复除颤器



表 9 暴发性心肌炎康复期评估内容

评估方法	评估内容	评估目的
临床表现和体格检查	NYHA 心功能分级,胸痛,感染临床表现,疲乏,心悸,外周水肿,肺部啰音,血压,心率,体温,呼吸频率	评估有无心力衰竭症状或体征
静息心电图	心律失常,传导或复极异常	评估心脏电生理情况
24 h 动态心电图	窦性心动过速或心动过缓,阵发性心房颤动,频发房性早搏或室性早搏,间歇性束支传导阻滞,高度房室传导阻滞,心率变异性	评估心脏电生理情况
生物标志物	肌钙蛋白,CK-MB,C 反应蛋白,BNP 或 NT-proBNP	评估有无心肌损伤、心力衰竭、炎症等情况
超声心动图	心室、心房、室间隔大小,左心室收缩功能,左心室舒张功能,整体纵向应变,心包积液	评估心脏结构和射血功能情况

注:NYHA 为纽约心脏病协会,CK-MB 为肌酸激酶同工酶杂化型,BNP 为 B 型钠尿肽,NT-proBNP 为 N 末端 B 型钠尿肽原

心衰症状仍未明显好转的心肌炎患者,需要接受心内膜心肌活检,进一步明确心肌炎病理类型(I , C),考虑是否加用免疫抑制治疗(图 5)。

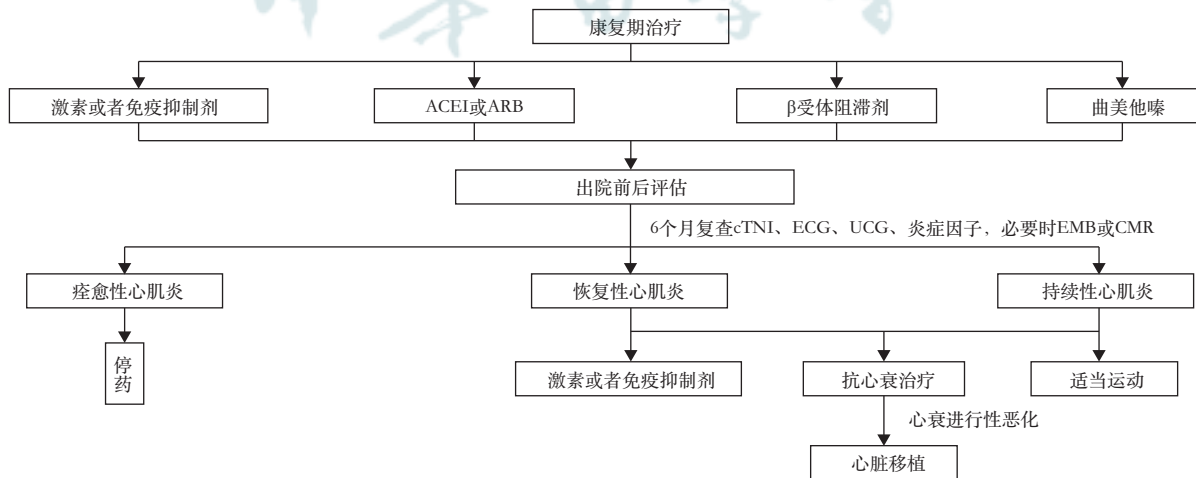
所有心肌炎患者发病后 3~6 个月需休息,避免运动,按慢性心力衰竭治疗,口服激素、ACEI 或 ARB、β 受体阻断剂和曲美他嗪。出院后第 6 个月综合评估心肌酶、心电图、超声心动图和炎症因子,必要时复查 CMRI 和经皮心内膜心肌活检,了解心脏结构、心肌水肿及纤维化情况。若患者痊愈建议停药;若患者肌钙蛋白水平偏高,继续服用激素或者免疫抑制剂治疗;若患者症状或检验结果持续不恢复,可考虑行心内膜活检进一步明确心脏病理改变;心功能下降的患者,建议参照慢性心力衰竭进行心脏康复治疗;心衰进行性恶化者行心脏抑制治疗。

3. 非药物干预:巨细胞型心肌炎患者有很高的室性心动过速风险^[33],建议置入 ICD 以防止猝死(I , C)^[147]。对于药物无法改善心功能的慢性心肌炎患者,应进行长期机械循环辅助或心脏移植(I , C)^[30]。

4. 基于运动的心脏康复:所有暴发性心肌炎患者出院 3~6 个月内,不推荐中-高强度的运动(III , B)^[30, 34]。所有患者在进行心脏康复前,都应再次综合检查评估,包括 CMRI、动态心电图、运动压力测试,进行运动相关猝死风险评估(I , B)^[34]。CMRI 提示心肌存在炎症及疤痕、持续性左心室功能障碍的患者,不建议进行中高强度的运动(III , C)^[34]。对于痊愈性心肌炎患者,急性期 6 个月后可接受基于运动的心脏康复治疗(II a, B)^[138]。运动强度应从低等强度开始,心脏康复期间应定期进行临床表现、心电图、生物标志物以及超声心动图的评估(I , C)^[138]。

二、长期随访

暴发性心肌炎患者出院后可完全恢复,也可出现持续性心功能障碍,甚至进展至炎症性心肌病。所有暴发性心肌炎患者出院后都应长期随访(I , C)^[138]。随访内容包括临床症状及体征、超声心动图、心电图、cTnI、NT-proBNP、细胞因子等炎症指标、CMRI,必要时做心肌活检,以期及时发现心脏结构和功能异常,预防并发症的出现(表 10)。



ACEI:血管紧张素转换酶抑制剂,ARB:血管紧张素受体拮抗剂,cTnI:心肌肌钙蛋白I,ECG:心电图,UCG:超声心动图,CMRI:心脏磁共振显像,EMB:心内膜心肌活检,心衰:心力衰竭

图 5 暴发性心肌炎患者康复治疗流程图

表 10 暴发性心肌炎长期随访推荐

长期随访推荐	推荐级别	证据水平
暴发性心肌炎患者出院后需进行规律评估,包括临床表现、生物标志物、静息心电图、24 h 动态心电图、心脏超声多普勒、心脏磁共振等	I	C
所有暴发性心肌炎患者出院 3~6 个月内,应避免中等到高等强度的运动	III	B
对于“痊愈性心肌炎”和“恢复性心肌炎”,接受心脏运动康复训练,患者可获益	I	C
心肌炎患者急性期,禁止接受心脏康复运动训练	III	C
对于巨细胞性、嗜酸性、结节性及 ICI 相关心肌炎患者,推荐激素或免疫抑制剂治疗	I	B
心内膜心肌活检提示无病毒感染的慢性淋巴细胞性心肌炎,激素和免疫抑制剂治疗能改善患者心功能	I	B
出院后心肌损伤标志物持续高于正常值或心脏磁共振提示心肌水肿炎症,激素治疗可改善患者心肌炎症	II a	C

注:ICIs 为免疫检查点抑制剂

指导专家:韩雅玲(北部战区总医院),葛均波(复旦大学中山医院),陈义汉(同济大学附属东方医院)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

指南编写成员:汪道文(华中科技大学同济医学院附属同济医院),蒋建刚(华中科技大学同济医学院附属同济医院),惠汝太(中国医学科学院阜外医院),陈琛(华中科技大学同济医学院附属同济医院),李陈泽(武汉大学中南医院),冉晓(华中科技大学同济医学院附属同济医院),王红(华中科技大学同济医学院附属同济医院),张静(阜外华中心血管病医院),聂绍平(首都医科大学安贞医院),崔广林(华中科技大学同济医学院附属同济医院),向定成(广州军区总医院),邵群(哈尔滨医科大学肿瘤医院),徐胜勇(中国医学科学院北京协和医院)

参 考 文 献

讨论专家:周宁(华中科技大学同济医学院附属同济医院),李玉明(天津泰达医院),高炜(北京大学第三医院),陈玉国(山东大学齐鲁医院),边圆(山东大学齐鲁医院),王国平(华中科技大学同济医学院附属同济医院),夏黎明(华中科技大学同济医学院附属同济医院),王炎(华中科技大学同济医学院附属同济医院),赵春霞(华中科技大学同济医学院附属同济医院),张志仁(哈尔滨医科大学肿瘤医院),赵榆华(广州东莞康华医院),王建安(浙江大学医学院附属第二医院),陈绍良(南京市第一医院),江洪(武汉大学人民医院),陈静(武汉大学人民医院),杜贤进(武汉大学人民医院),陈茂(四川大学华西医院),孙英贤(中国医科大学),李晟(华中科技大学同济医学院附属同济医院),丁虎(华中科技大学同济医学院附属同济医院),马学平(宁夏医科大学附属医院),曾和松(华中科技大学同济医学院附属同济医院),林立(华中科技大学同济医学院附属同济医院),周胜华(中南大学湘雅二医院),马礼坤(中国科技大学附属第一医院),陶凌(空军军医大学西京医院),陈娟(武汉市中心医院),周亦武(华中科技大学同济医学院),郭小梅(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

- [1] 汪道文,惠汝太. 推行暴发性心肌炎处理的中国方案,挽救更多生命[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(3):212-218. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20210816-00702.
- [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] 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.
- [4] 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.
- [5] 揭英纯,蒋溢为,梁克纪,等. 机械循环支持联合免疫调节治疗暴发性心肌炎的单中心真实世界研究[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(3): 277-281. DOI: 10.3760/cma. j. cn112148-20210519-00432.
- [6] 叶发民,张晶晶,王伯乐,等. 机械循环支持和免疫调节联合治疗暴发性心肌炎合并原发性休克患者的疗效分析[J]. 中华心血管病杂志, 2021, 49(9):894-899. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20201214-00985.
- [7] Kytö V, Saraste A, Voipio-Pulkki LM, et al. Incidence of fatal myocarditis: a population-based study in Finland[J]. Am J Epidemiol, 2007, 165(5): 570-574. DOI: 10.1093/aje/kwk076.
- [8] Global Burden of Disease Study C. 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.
- [9] Dai H, Lotan D, Much AA, et al. Global, regional, and national burden of myocarditis and cardiomyopathy, 1990-2017[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 610989. DOI: 10.3389/fcvm.2021.610989.

秘书组:文铮(华中科技大学同济医学院附属同济医院),汪璐芸(华中科技大学同济医学院附属同济医院),左后娟(华中科技大学同济医学院附属同济医院),苗琨(华中科技大学同济医学院附属同济医院),舒鸿洋(华中科技大学同济医学院附属同济医院),樊佳慧(华中科技大学同济医学院附属同济医院)

- [10] 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.
- [11] Sawamura A, Okumura T, Ito M, et al. Prognostic value of electrocardiography in patients with fulminant myocarditis supported by percutaneous venoarterial extracorporeal membrane oxygenation-analysis From the CHANGE PUMP Study[J]. *Circ J*, 2018, 82(8): 2089-2095. DOI: 10.1253/circj.CJ-18-0136.
- [12] 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.
- [13] Ammirati E, Veronese G, Brambatti M, et al. Fulminant versus acute nonfulminant myocarditis in patients with left ventricular systolic dysfunction[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 74(3): 299-311. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.04.063.
- [14] 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.
- [15] 汪璐芸, 赵春霞, 王峰, 等. 做好新型冠状病毒相关心肌炎的识别、诊断与救治挽救更多生命[J]. *中华心血管病杂志*, 2023, 51(4): 338-342. DOI: 10.3760/cma.j.cn112148-20230118-00036.
- [16] Miao K, Lai J, Wang F, et al. COVID-19 infection with complicated fulminant myocarditis: a case report[J]. *Cardiol Plus*, 2023, 8(2): 144-148. DOI: 10.1097/CP9.000000000000050.
- [17] Chen C, Li H, Hang W, et al. Cardiac injuries in coronavirus disease 2019 (COVID-19)[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2020, 145: 25-29. DOI: 10.1016/j.yjmcc.2020.06.002.
- [18] 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.
- [19] Li D, Wu M. Pattern recognition receptors in health and diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2021, 6(1): 291. DOI: 10.1038/s41392-021-00687-0.
- [20] Klingel K, Sauter M, Bock CT, et al. Molecular pathology of inflammatory cardiomyopathy[J]. *Med Microbiol Immunol*, 2004, 193(2-3): 101-107. DOI: 10.1007/s00430-003-0190-1.
- [21] Hang W, Chen C, Seubert JM, et al. Fulminant myocarditis: a comprehensive review from etiology to treatments and outcomes[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2020, 5(1): 287. DOI: 10.1038/s41392-020-00360-y.
- [22] Li H, Zhang M, Zhao Q, et al. Self-recruited neutrophils trigger over-activated innate immune response and phenotypic change of cardiomyocytes in fulminant viral myocarditis[J]. *Cell Discov*, 2023, 9(1): 103. DOI: 10.1038/s41421-023-00593-5.
- [23] Wang J, He M, Li H, et al. Soluble ST2 is a sensitive and specific biomarker for fulminant myocarditis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2022, 11(7): e024417. DOI: 10.1161/JAHA.121.024417.
- [24] Aretz HT. Myocarditis: the Dallas criteria[J]. *Hum Pathol*, 1987, 18(6): 619-624. DOI: 10.1016/s0046-8177(87)80363-5.
- [25] 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.
- [26] 汪道文. 暴发性心肌炎诊断与治疗[M]. 1 版. 北京: 科学出版社, 2021.
- [27] Sobol I, Chen CL, Mahmood SS, et al. Histopathologic characterization of myocarditis associated with immune checkpoint inhibitor therapy[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2020, 144(11): 1392-1396. DOI: 10.5858/arpa.2019-0447-OA.
- [28] Ravi V, Ayub MT, Suboc T, et al. A curious case of coronary vasospasm with cardiogenic shock: Type 1 Kounis Syndrome complicated by eosinophilic myocarditis[J]. *Cureus*, 2019, 11(4): e4522. DOI: 10.7759/cureus.4522.
- [29] Wang Z, Wang Y, Lin H, et al. Early characteristics of fulminant myocarditis vs non-fulminant myocarditis: A meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(8): e14697. DOI: 10.1097/MD.00000000000014697.
- [30] Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2020, 141(6): e69-e92. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000745.
- [31] JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of myocarditis (JCS 2009): digest version[J]. *Circ J*, 2011, 75(3): 734-743. DOI: 10.1253/circj.cj-88-0008.
- [32] Bozkurt B, Colvin M, Cook J, et al. Current diagnostic and treatment strategies for specific dilated cardiomyopathies: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2016, 134(23): e579-e646. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000455.
- [33] Cooper LT Jr, Berry GJ, Shabetai R. Idiopathic giant-cell myocarditis--natural history and treatment. Multicenter Giant Cell Myocarditis Study Group Investigators[J]. *N Engl J Med*, 1997, 336(26): 1860-1866. DOI: 10.1056/NEJM199706263362603.
- [34] 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.
- [35] Maron BJ, Levine BD, Washington RL, et al. Eligibility and disqualification recommendations for competitive athletes with cardiovascular abnormalities: task force 2: preparticipation screening for cardiovascular disease in competitive athletes: a scientific statement from the American Heart Association and American College of Cardiology[J]. *Circulation*, 2015, 132(22): e267-272. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000238.
- [36] 曹岩岩, 汪璐芸, 苗坤. 暴发性心肌炎病人降钙素原和细胞因子水平增高[J]. *内科急危重症杂志*, 待发表. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20230604.
- [37] 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.
- [38] Mirna M, Schmutzler L, Topf A, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and monocyte-to-lymphocyte ratio predict length of hospital stay in myocarditis[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1):18101. DOI: 10.1038/s41598-021-97678-6.
- [39] Johnson DB, Balko JM, Compton ML, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(18):1749-1755. DOI: 10.1056/NEJMoa1609214.
- [40] Veronese G, Ammirati E, Chen C, et al. Management perspectives from the 2019 Wuhan international workshop on fulminant myocarditis[J]. *Int J Cardiol*, 2021, 324:131-138. DOI: 10.1016/j.ijcard.2020.10.063.
- [41] Liu L, Yang X, Gu Y, et al. Predictive value of the age, creatinine, and ejection fraction (ACEF) score in patients with acute fulminant myocarditis[J]. *Front Physiol*, 2021, 12:596548. DOI: 10.3389/fphys.2021.596548.
- [42] Colombo D, Albore M, Del Nonno F, et al. Fatal fulminant HSV-2 myocarditis: A complicated presentation[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 114: 124-127. DOI: 10.1016/j.ijid.2021.10.046.
- [43] Palaka E, Grandy S, Darlington O, et al. Associations between serum potassium and adverse clinical outcomes: A systematic literature review[J]. *Int J Clin Pract*, 2020, 74(1):e13421. DOI: 10.1111/ijcp.13421.
- [44] Sasaki H, Kawai A, Kurosawa H. Mechanical support for patients with fulminant acute myocarditis: strategy for biventricular failure and respiratory failure[J]. *J Card Surg*, 2008, 23(5): 526-527. DOI: 10.1111/j.1540-8191.2008.00602.x.
- [45] Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2010, 303(8):739-746. DOI: 10.1001/jama.2010.158.
- [46] Liu C, Wang Z, Chen K, et al. The absolute and relative changes in high-sensitivity cardiac troponin I are associated with the in-hospital mortality of patients with fulminant myocarditis[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21(1):571. DOI: 10.1186/s12872-021-02386-8.
- [47] Jani SM, Nallamotheu BK, Cooper LT, et al. Beating, fast and slow[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(1):72-78. DOI: 10.1056/NEJMcps1608688.
- [48] McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(36):3599-3726. DOI: 10.1093/eurheartj/ehab368.
- [49] 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.
- [50] 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.
- [51] Hage-Sleiman M, Derre N, Verdier C, et al. Meningococcal purpura fulminans and severe myocarditis with clinical meningitis but no meningeal inflammation: a case report [J]. *BMC Infect Dis*, 2019, 19(1): 252. DOI: 10.1186/s12879-019-3866-x.
- [52] Chammas J, Delaney D, Chabaytah N, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: insights into effects and treatments[J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2021, 99(11):1119-1127. DOI: 10.1139/cjpp-2021-0093.
- [53] Zhao F, Shi G, Wu Z, et al. A successful rescue of juvenile fulminant myocarditis by extracorporeal membrane oxygenation combined with intra-aortic balloon pump: a case report[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(16):1355. DOI: 10.21037/atm-21-3959.
- [54] Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, et al. Venoarterial ECMO for adults: JACC scientific expert panel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(6): 698-716. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.11.038.
- [55] Cooper LT Jr. When Lightning Strikes: Fulminant myocarditis in the realm of inflammatory cardiomyopathies[J]. *Circulation*, 2017, 136(6):546-548. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.029340.
- [56] Coronado MJ, Bruno KA, Blauwet LA, et al. Elevated sera sST2 is associated with heart failure in men ≤50 years old with myocarditis[J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(2):e008968. DOI: 10.1161/JAHA.118.008968.
- [57] Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, et al. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker Study Group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur J Heart Fail*, 2021, 23(10):1610-1632. DOI: 10.1002/ejhf.2346.
- [58] Grimaud M, Starck J, Levy M, et al. Acute myocarditis and multisystem inflammatory emerging disease following SARS-CoV-2 infection in critically ill children[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 69. DOI: 10.1186/s13613-020-00690-8.
- [59] Dai MY, Yan YC, Wang LY, et al. Characteristics of electrocardiogram findings in fulminant myocarditis[J]. *J Cardiovasc Dev Dis*, 2023, 10(7): 280. DOI: 10.3390/jcdd10070280.
- [60] 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.
- [61] Zuo H, Li R, Ma F, et al. Temporal echocardiography findings in patients with fulminant myocarditis: beyond ejection fraction decline[J]. *Front Med*, 2020, 14(3):284-292. DOI: 10.1007/s11684-019-0713-9.
- [62] Felker GM, Boehmer JP, Hruban RH, et al. Echocardiographic findings in fulminant and acute myocarditis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2000, 36(1):227-232. DOI: 10.1016/s0735-1097(00)00690-2.
- [63] Zuo H, Li H, Li R, et al. Myocardial strain features by 2D-STE during the course of fulminant myocarditis: Correlation with characteristics by CMR and clinical implications[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(15):e25050. DOI: 10.1097/MD.00000000000025050.
- [64] Caforio A, Adler Y, Agostini C, et al. Diagnosis and management of myocardial involvement in systemic immune-mediated diseases: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on myocardial and pericardial disease[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(35):2649-2662. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx321.
- [65] Ammirati E, Veronese G, Cipriani M, et al. Acute and

- fulminant myocarditis: a pragmatic clinical approach to diagnosis and treatment[J]. *Curr Cardiol Rep*, 2018, 20(11):114. DOI: 10.1007/s11886-018-1054-z.
- [66] 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.
- [67] 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. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004228.
- [68] Ammirati E, Veronese G, Bottiroli M, et al. Update on acute myocarditis[J]. *Trends Cardiovasc Med*, 2021, 31(6): 370-379. DOI: 10.1016/j.tcm.2020.05.008.
- [69] Tschöpe C, Cooper LT, Torre-Amione G, et al. Management of myocarditis-related cardiomyopathy in adults[J]. *Circ Res*, 2019, 124(11): 1568-1583. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313578.
- [70] Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, et al. Immune checkpoint inhibitor myocarditis: pathophysiological characteristics, diagnosis, and treatment[J]. *J Am Heart Assoc*, 2020, 9(2): e013757. DOI: 10.1161/JAHA.119.013757.
- [71] Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular manifestations and complications of pheochromocytomas and paragangliomas[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2435. DOI: 10.3390/jcm9082435.
- [72] Jensen LA, Onyskiw JE, Prasad NG. Meta-analysis of arterial oxygen saturation monitoring by pulse oximetry in adults[J]. *Heart Lung*, 1998, 27(6): 387-408. DOI: 10.1016/s0147-9563(98)90086-3.
- [73] Lee JG, Kim N, Narm KS, et al. The effect of additional stepwise venous inflow on differential hypoxia of veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2020, 66(7): 803-808. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001052.
- [74] Kim SH, Lilot M, Sidhu KS, et al. Accuracy and precision of continuous noninvasive arterial pressure monitoring compared with invasive arterial pressure: a systematic review and meta-analysis[J]. *Anesthesiology*, 2014, 120(5): 1080-1097. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000226.
- [75] Du Z, Jia Z, Wang J, et al. Effect of increasing mean arterial blood pressure on microcirculation in patients with cardiogenic shock supported by extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2018, 70(1):27-37. DOI: 10.3233/CH-16156.
- [76] 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]. *Circulation*, 2022, 145(18): e895-e1032. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001063.
- [77] Li C, Wang S, Wang H, et al. The effects of hemodynamic monitoring using the PiCCO system on critically ill patients[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(9):10578-10585.
- [78] Gustafsson F. Management of patients with cardiogenic shock on temporary mechanical circulatory support: urgent transplantation or on to the next pump? [J]. *Eur J Heart Fail*, 2018, 20(1):187-189. DOI: 10.1002/ejhf.1023.
- [79] 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.
- [80] 杨桂棠, 丁建, 关明子, 等. 体外膜肺氧合救治重症暴发性心肌炎合并多脏器功能衰竭经验[J]. *临床军医杂志*, 2016, 44(11): 1140-1143. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2016.11.11.
- [81] 蒋建刚, 赵春霞, 汪道文. 提高暴发性心肌炎的救治成功率, 需要“早诊早治”[J]. *内科急危重症杂志*, 2022, 28(6): 441-443. DOI: 10.11768/nkjwzzzz20220601.
- [82] Yannopoulos D, Bartos J, Raveendran G, et al. Advanced reperfusion strategies for patients with out-of-hospital cardiac arrest and refractory ventricular fibrillation (ARREST): a phase 2, single centre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 396(10265): 1807-1816. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32338-2.
- [83] Chong SZ, Fang CY, Fang HY, et al. Associations with the In-Hospital Survival Following Extracorporeal Membrane Oxygenation in Adult Acute Fulminant Myocarditis[J]. *J Clin Med*, 2018, 7(11):452. DOI: 10.3390/jcm7110452.
- [84] 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.
- [85] Albert CL, Carmona-Rubio AE, Weiss AJ, et al. The enemy within: sudden-onset reversible cardiogenic shock with biopsy-proven cardiac myocyte infection by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2[J]. *Circulation*, 2020, 142(19): 1865-1870. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050097.
- [86] Combes A, Price S, Slutsky AS, et al. Temporary circulatory support for cardiogenic shock[J]. *Lancet*, 2020, 396(10245): 199-212. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31047-3.
- [87] 高传玉, 张静, Bhat Rafiq Ahmed, 等. 经皮机械循环辅助装置——Impella 研究进展[J]. *中华心力衰竭和心脏病杂志*, 2020, 4(3): 217-221. DOI: 10.3760/cma.j.cn101460-20200813-00079.
- [88] Kennel PJ, Lumish H, Kaku Y, et al. A case series analysis on the clinical experience of Impella 5.5@ at a large tertiary care centre[J]. *ESC Heart Fail*, 2021, 8(5): 3720-3725. DOI: 10.1002/ehf2.13512.
- [89] 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.
- [90] 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.
- [91] 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.
- [92] 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.semtcvs.2006.01.002.
- [93] 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.
- [94] 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): S548-553. DOI: 10.1007/s00430-003-0190-1.
- [95] Antonelli M, Conti G, Bufi M, et al. Noninvasive ventilation for treatment of acute respiratory failure in patients undergoing solid organ transplantation: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2000, 283(2): 235-241. DOI: 10.1001/jama.283.2.235.
- [96] Hilbert G, Gruson D, Vargas F, et al. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure [J]. *N Engl J Med*, 2001, 344(7): 481-487. DOI: 10.1056/NEJM200102153440703.
- [97] 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.
- [98] 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.
- [99] Felix SB, Beug D, Dörr M. Immunoabsorption therapy in dilated cardiomyopathy[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2015, 13(2): 145-152. DOI: 10.1586/14779072.2015.990385.
- [100] 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.
- [101] Bulut D, Scheeler M, Wichmann T, et al. Effect of protein A immunoabsorption on T cell activation in patients with inflammatory dilated cardiomyopathy[J]. *Clin Res Cardiol*, 2010, 99(10): 633-638. DOI: 10.1007/s00392-010-0162-6.
- [102] Hafezi-Moghadam A, Simoncini T, Yang Z, et al. Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase[J]. *Nat Med*, 2002, 8(5): 473-479. DOI: 10.1038/nm0502-473.
- [103] Kimura T, Flynn CT, Alirezaei M, et al. Biphasic and cardiomyocyte-specific IFIT activity protects cardiomyocytes from enteroviral infection[J]. *PLoS Pathog*, 2019, 15(4): e1007674. DOI: 10.1371/journal.ppat.1007674.
- [104] Deonarain R, Cerullo D, Fuse K, et al. Protective role for interferon-beta in coxsackievirus B3 infection[J]. *Circulation*, 2004, 110(23): 3540-3543. DOI: 10.1161/01.CIR.0000136824.73458.20.
- [105] 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.
- [106] Shioji K, Kishimoto C, Sasayama S. Fc receptor-mediated inhibitory effect of immunoglobulin therapy on autoimmune giant cell myocarditis: concomitant suppression of the expression of dendritic cells[J]. *Circ Res*, 2001, 89(6):540-546. DOI: 10.1161/hh1801.096263.
- [107] 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.
- [108] Laborda P, Wang SY, Voglmeir J. Influenza neuraminidase inhibitors: synthetic approaches, derivatives and biological activity[J]. *Molecules*, 2016, 21(11):1513. DOI: 10.3390/molecules21111513.
- [109] 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.
- [110] Morkane CM, Sapisochin G, Mukhtar AM, et al. Perioperative fluid management and outcomes in adult deceased donor liver transplantation-A systematic review of the literature and expert panel recommendations[J]. *Clin Transplant*, 2022, 36(10): e14651. DOI: 10.1111/ctr.14651.
- [111] Kędziora A, Piątek J, Hymczak H, et al. Early postoperative hemodynamic instability after heart transplantation-incidence and metabolic indicators[J]. *BMC Anesthesiol*, 2021, 21(1): 236. DOI: 10.1186/s12871-021-01455-x.
- [112] Rajagopal SK, Almond CS, Laussen PC, 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]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2): 382-387. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181bc8293.
- [113] Bouchez S, Fedele F, Giannakoulas G, et al. Levosimendan in acute and advanced heart failure: an expert perspective on posology and therapeutic application[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2018, 32(6): 617-624. DOI: 10.1007/s10557-018-6838-2.
- [114] Farmakis D, Alvarez J, Gal TB, et al. Levosimendan beyond inotropy and acute heart failure: Evidence of pleiotropic effects on the heart and other organs: An expert panel position paper[J]. *Int J Cardiol*, 2016, 222: 303-312. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.07.202.
- [115] Apostolopoulou SC, Vagenakis GA, Tsoutsinos A, et al. Ambulatory intravenous inotropic support and 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.
- [116] 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.
- [117] 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.
- [118] Latva-Hirvelä J, Kytö V, Saraste A, et al. Effects of levosimendan in experimental acute coxsackievirus myocarditis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(10): 876-882. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02202.x.
- [119] Parissis JT, Filippatos G. Levosimendan in viral myocarditis: not only an inodilator but also a cardioprotector? [J]. *Eur J Clin Invest*, 2009, 39(10): 839-840. DOI: 10.1111/j.1365-2362.2009.02204.x.
- [120] 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.
- [121] 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.
- [122] 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.
- [123] 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.
- [124] Dehtiar N, Eherlichman M, Picard E, et al. Cytomegalovirus myocarditis in a healthy infant: Complete recovery after ganciclovir treatment[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2001, 2(3): 271-273. DOI: 10.1097/00130478-200107000-00015.
- [125] Caforio AL, McKenna WJ. Recognition and optimum management of myocarditis[J]. *Drugs*, 1996, 52(4): 515-525. DOI: 10.2165/00003495-199652040-00005.
- [126] Chen J, Lai J, Yang L, et al. Trimetazidine prevents macrophage-mediated septic myocardial dysfunction via activation of the histone deacetylase sirtuin 1[J]. *Br J Pharmacol*, 2016, 173(3): 545-561. DOI: 10.1111/bph.13386.
- [127] Chen J, Wang B, Lai J, et al. Trimetazidine attenuates cardiac dysfunction in endotoxemia and sepsis by promoting neutrophil migration[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:2015. DOI: 10.3389/fimmu.2018.02015.
- [128] Hsu KH, Chi NH, Yu HY, et al. Extracorporeal membranous oxygenation support for acute fulminant myocarditis: analysis of a single center's experience[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2011, 40(3):682-688. DOI: 10.1016/j.ejcts.2010.12.050.
- [129] Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death--executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop Guidelines for Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death) Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(17): 2099-2140. DOI: 10.1093/eurheartj/ehl199.
- [130] Vardas PE, Auricchio A, Blanc JJ, et al. Guidelines for cardiac pacing and cardiac resynchronization therapy: The Task Force for Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association[J]. *Eur Heart J*, 2007, 28(18): 2256-2295. DOI: 10.1093/eurheartj/ehm305.
- [131] Dickstein K, Vardas PE, Auricchio A, et al. 2010 Focused update of ESC Guidelines on device therapy in heart failure: an update of the 2008 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure and the 2007 ESC guidelines for cardiac and resynchronization therapy. Developed with the special contribution of the Heart Failure Association and the European Heart Rhythm Association[J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(21):2677-2687. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq337.
- [132] 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/eurheartj/ehs253.
- [133] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) [J]. *Eur Heart J*, 2010, 31(19): 2369-2429. DOI: 10.1093/eurheartj/ehq278.
- [134] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(5): 361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.
- [135] Heradstveit BE, Guttormsen AB, Langørgen J, et al. Capillary leakage in post-cardiac arrest survivors during therapeutic hypothermia-a prospective, randomised study [J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2010, 18:29. DOI: 10.1186/1757-7241-18-29.
- [136] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.
- [137] Schultheiss HP, Fairweather D, Caforio A, et al. Dilated cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2019, 5(1): 32. DOI: 10.1038/s41572-019-0084-1.
- [138] 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.
- [139] 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.
- [140] Li H, Zhu H, Yang Z, et al. Application of multiparametric quantitative cardiac magnetic resonance for detection and monitoring of myocardial injury in patients with fulminant myocarditis[J]. *Acad Radiol*, 2021, 28(2): e35-e43. DOI: 10.1016/j.acra.2020.01.034.

- [141] Aquaro GD, Ghebru Habtemicael Y, Camastra G, et al. Prognostic Value of repeating cardiac magnetic resonance in patients with acute myocarditis[J]. J Am Coll Cardiol, 2019, 74(20): 2439-2448. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.08.1061.
- [142] Greulich S, Seitz A, Müller K, et al. Predictors of mortality in patients with biopsy-proven viral myocarditis: 10-year outcome data[J]. J Am Heart Assoc, 2020, 9(16):e015351. DOI: 10.1161/JAHA.119.015351.
- [143] Ganesan SK, Venkatratnam P, Mahendra J, et al. Increased mortality of COVID-19 infected diabetes patients: role of furin proteases[J]. Int J Obes (Lond), 2020, 44(12): 2486-2488. DOI: 10.1038/s41366-020-00670-9.
- [144] Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study[J]. Eur Heart J, 2009, 30(16): 1995-2002. DOI: 10.1093/eurheartj/ehp249.
- [145] Torre-Amione G, Anker SD, Bourge RC, et al. Results of a non-specific immunomodulation therapy in chronic heart failure (ACCLAIM trial): a placebo-controlled randomised trial[J]. Lancet, 2008, 371(9608):228-236. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60134-8.
- [146] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(8):891-975. DOI: 10.1002/ehf.592.
- [147] 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]. J Am Coll Cardiol, 2018, 72(14): e91-e220. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.10.054.

·读者·作者·编者·

中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会杂志社对一稿两投问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部作出说明。(2)如一篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(4)凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6)一稿两投一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。