

成人暴发性心肌炎不同治疗方案差异分析

华中科技大学同济医学院附属同济医院 苗琨 陈琛 崔广林 马飞 王红 汪道文* 蒋建刚*, 武汉 430030

摘要 目的:调查成人暴发性心肌炎(FM)的临床特点及不同治疗方式对预后的影响,为临床诊治及预后评估提供参考。方法:回顾性分析83例成人FM患者的临床资料。根据治疗方式分为传统治疗组(47例)和生命支持治疗组(36例)。统计不同治疗方案与终点事件(院内死亡、存活患者的住院时间)的差异。结果:传统治疗组院内病死率明显高于生命支持治疗组(59.6% vs 5.6%, $P < 0.01$),且生命支持组患者平均住院时间较普通治疗组有所减少(12.5d vs 14d, $P < 0.05$)。结论:成人FM患者应尽早采取“以生命支持为依托的综合治疗方案”进行救治。

关键词 暴发性心肌炎;成人;生命支持;治疗方案

中图分类号 R542.2⁺1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20170607

Statistical analysis on differences in different treatments for adults with fulminant myocarditis MIAO Kun, CHEN Chen, CUI Guang-lin, MA Fei, WANG Hong, WANG Dao-wen*, JIANG Jian-gang*. Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China

Abstract Objective: To investigate the clinical features and prognostic factors in adults with fulminant myocarditis (FM). Methods: The clinical data of 83 adults with FM were retrospectively analyzed. According to the treatment, these patients were classified into two groups: traditional treatment group ($n = 47$) and life support treatment group ($n = 36$). The association between endpoints (in-hospital death and hospital stay of the surviving patients) and the different treatments was analyzed. Results: The in-hospital mortality in traditional treatment group was significantly higher than that in life support treatment group (59.6% vs 5.6%, $P < 0.01$). The average time of hospitalization in life support group was shorter than traditional treatment group (12.5 d vs 14 d, $P < 0.05$). Conclusions: Patients with FM should be treated with life support-based comprehensive treatment regimen as early as possible.

Key words Fulminant myocarditis; Adults; Life support; Treatment schemes

暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM)的基本特点包括:①起病均为非特异性流感样症状;②病情迅速恶化,短时间内出现严重的血液动力学改变,临床表现为重度心功能不全和/或心源性休克等;③心肌活检示广泛的急性炎症细胞浸润和多发的心肌坏死灶;④1个月内心功能完全恢复正常或死亡等特点^[1]。鉴于此病进展迅速、早期病死率极高,但患者若度过急性危险期后长期预后较好的特点^[2, 3],一旦怀疑或拟诊为此病,需高度重视,尽早识别,多学科合作,全力救治,帮助患者度过危险期。

随着目前医师对此疾病认识程度提高、诊断手段全面多样性,大部分患者根据临床症状、体征及恰当的辅助检查可明确诊断^[4]。但治疗方式的不同决定着患者预后不同。本文回顾性分析83例诊断为FM患者(诊断标准参考共识^[5])的临床资料,分析治疗方式对预后的影响,报道如下。

资料与方法

一般资料 回顾性分析2012年1月~2017年9月华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的83例FM患者的临床资料。所有病例均符合《成

人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识》^[5]诊断标准。其中47例为传统治疗组,36例为生命支持治疗组。统计不同治疗方案对终点(院内死亡、存活患者的住院时间)的相关性。

传统治疗组和生命支持治疗组定义 传统治疗组是指首先对心力衰竭和心源性休克进行常规药物治疗,使用大剂量血管活性药物或抗心力衰竭治疗仍不能维持血液动力学稳定时,再采用器械性生命支持,如主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)、连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)等。抗病毒药物、静脉用免疫球蛋白、糖皮质激素类药物等根据医生的个人经验进行使用。而生命支持治疗组需满足以下条件:①医疗接触后立即使用糖皮质激素类药物(立即给予地塞米松20 mg 静脉推注1次,后续每天静脉注射甲泼尼龙200 mg/次,持续5 d);②大剂量静脉用免疫球蛋白静脉注射(10~20 g/d 持续2 d,并再以5~10 g/d 持续5~7 d);③患者尽早接受抗病毒治疗,通常使用2种不同作用机制抗病毒药物(如奥司他韦和喷昔洛韦)联合使用5 d;④立即开始CRRT治疗,每天8~20 h,持续3~7 d。器械生命支持包括对循环和呼吸系统支持。循环系统支持:立即使用IABP,若使用后仍存在血液动力学不

* 通信作者:汪道文, E-mail: dwang@tjh.tjmu.edu.cn
蒋建刚, E-mail: jiangjg618@126.com

稳定则立刻使用体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO); 呼吸系统支持: 根据患者病情需要, 对呼吸困难(呼吸频率降低或 > 20 次/min) 患者, 优先使用双水平气道内正压通气, 若患者呼吸困难无法改善或无法耐受则使用气管插管 + 呼吸机辅助通气。血管活性药物(如: 多巴胺、去甲肾上腺素等) 只用于 IABP 或 ECMO 准备阶段, 且只需维持收缩压在 86 ~ 90 mmHg。所有患者均严密监测生命体征和一般治疗, 包括: ①有创血压监测、心电及氧饱和度监测; ②绝对卧床休息, 避免精神刺激和交感神经兴奋, 严格控制出入水量; ③使用改善心肌代谢类药物(包括: 磷酸肌酸、辅酶 Q10、曲美他嗪类等); ④积极补充水溶性和脂溶性维生素等。

统计学处理 采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 发病年龄用中位数 (M) 表示。比较采用 t 检验; 计数资料用百分数表示, 比较采用 χ^2 检验, 对涉及的相关因素进行单因素分析后, 筛选出有统计学意义的相关预后影响因素, 采用逐步引入剔除法进行多因素非条件 logistic 回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一般资料 传统治疗组与生命支持治疗组患者基线情况(年龄、性别、就诊时间、症状、心肌损伤标志物、肝肾功能及左室射血分数峰值等指标) 均无明显统计学差异, 见表 1。

主要观察终点 传统治疗组的院内病死率为 59.6%, 而生命支持治疗组院内病死率仅为 5.6%,

差异有明显统计学意义 ($P < 0.01$), 见图 1。传统治疗组的平均住院时间为 14 d, 而生命支持治疗组平均住院时间为 12.5 ($P < 0.05$), 提示存活患者住院天数缩短。生命支持治疗组的病死率及住院时间均明显优于传统治疗组 ($P < 0.05$)。特别是病死率统计结果更证实了生命支持治疗的优势所在, 见图 1。

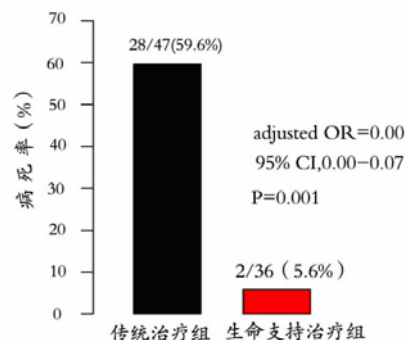


图 1 传统治疗组与生命支持治疗组院内死亡率

亚组分析 本研究对是否使用特殊治疗(如: 抗病毒药物、静脉用免疫球蛋白、大剂量激素、使用 IABP、CRRT 等) 单一要素逐个进行独立统计分析。结果: 使用 IABP、抗病毒药物、免疫抑制剂、CRRT、大剂量激素均提示有降低院内病死率的趋势, 特别是使用 IABP 和使用抗病毒药物组具有统计学差异 (均 $P < 0.05$), 见图 2。

讨 论

因心肌炎发病机制仍不明确且较为复杂, 所以传统的治疗方案仍以对症治疗为主。但 FM 进展迅速并导致急性心力衰竭、恶性心律失常和心源性休

表 1 2 组患者基线情况比较

组别	例	女性 [例(%)]	年龄均值 (标准差)	发病到入院时间 (d)	呼吸困难 [例(%)]	胸痛 [例(%)]	胸闷 [例(%)]	心悸 [例(%)]	晕厥 [例(%)]
传统治疗组	47	25(53.2)	37.74(15.23)	4.00[2.00,7.00]	25(53.2)	9(19.1)	34(72.3)	16(34.0)	7(14.9)
生命支持组	36	19(52.8)	38.19(15.46)	4.00[2.00,7.00]	18(50.0)	13(36.1)	31(86.1)	11(30.6)	6(16.7)
组别	例	肌钙蛋白峰值(pg/mL)[例(%)]			NT-proBNP 峰值(pg/mL)[例(%)]			谷丙转氨酶峰值(U/L)[例(%)]	
		<10000	10000 ~ 20000	>20000	<5000	5000 ~ 15000	>15000	<100	100 ~ 400
传统治疗组	47	14(29.8)	6(12.8)	27(57.4)	7(15.2)	13(28.3)	26(56.5)	15(31.9)	13(27.7)
生命支持组	36	8(22.2)	5(13.9)	23(63.9)	11(30.6)	12(33.3)	13(36.1)	15(41.7)	11(30.6)
组别	例	谷草转氨酶峰值(U/L)[例(%)]			尿素氮峰值(mmol/L)[例(%)]				
		<200	200 ~ 600	>600	<7	7 ~ 14	>14		
传统治疗组	47	16(34.0)	10(21.3)	21(44.7)	13(27.7)	13(27.7)	21(44.7)		
生命支持组	36	21(58.3)	6(16.7)	9(25.0)	18(51.4)	9(25.7)	8(22.9)		
组别	例	肌酐峰值(μ mol/L)[例(%)]			左室射血分数(%) [例(%)]				
		<80	80 ~ 160	>160	<30	30 ~ 40	>40		
传统治疗组	47	16(34.0)	12(25.5)	19(40.4)	7(18.9)	14(37.8)	16(43.2)		
生命支持组	36	16(45.7)	13(37.1)	6(17.1)	16(44.4)	8(22.2)	12(33.3)		

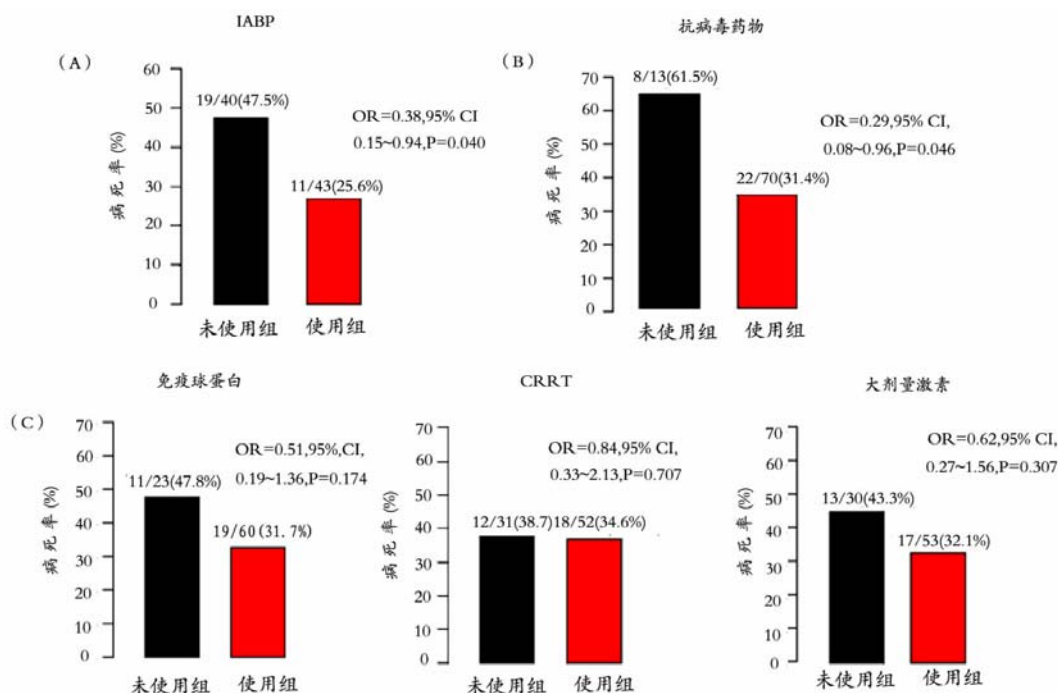


图2 使用特殊治疗各单一要素与院内死亡率独立关系数据分析

克,从而导致高病死率和高致残率^[6, 7]。本文数据表明,FM 患者若按照传统治疗方案治疗则预后极差。因此,我们参考相关文献并结合自身临床经验提出了“以生命支持为依托的综合治疗方案”对 FM 患者进行救治。

对于治疗方案的调整是基于对心肌炎发病机制及病理生理学的深入了解和研究。虽然目前对心肌炎的发病机制仍不明确,但现有研究证实在动物模型中病毒首先通过特殊受体,如 TOLL 样受体、柯萨奇-腺病毒受体及促衰变因子等感染心肌细胞,导致心肌细胞结构受损,启动心肌细胞凋亡。同时,自身免疫细胞,如单核、巨噬细胞识别病毒成分后活化,浸润心肌细胞,可分泌促炎性细胞因子,通过细胞介导途径杀伤靶细胞^[8]。体液免疫同样在心肌炎中具有重要作用,T 淋巴细胞分泌细胞因子既可促进炎性反应,清除受病毒感染的心肌细胞;也可分泌抗炎因子减少炎性反应,促进心肌炎恢复^[9]。部分患者感染后免疫反应可能持续存在而导致自身免疫反应。可导致急性心肌炎变为慢性心肌炎,甚至发展为扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM)^[10]。

FM 合并心力衰竭、心源性休克十分常见,本文统计数据表明,以血管活性药物使用为主的传统治疗组患者死亡相关性极高。因此,此类药物均非 FM 患者理想的治疗选择,在药物治疗的同时早期积极使用生命支持治疗尤为关键^[11~14]。以生命支持为依托的综合治疗方案主要包括以下方面:

1. 抗病毒治疗。在心肌炎急性期,抗病毒是治

疗关键,应早期使用抗病毒药物。奥司他韦、帕拉米韦等抗病毒药物可抑制流感病毒神经氨酸酶可降低流感病毒神经氨酸酶活性,从而抑制新合成的病毒颗粒从已感染的细胞中释放;阿昔洛韦、更昔洛韦等鸟苷酸类似物可抑制病毒 DNA 合成;研究证实干扰素对肠道病毒感染治疗有益。由于大部分患者并未或难以检测出病毒种类,因此可考虑联合使用 2 种抗病毒药物。

2. 免疫抑制治疗。所有 FM 患者均应尽早给予糖皮质激素和静脉用免疫球蛋白进行免疫调节治疗。2013 年发表的荟萃分析总结应用糖皮质激素治疗病毒性心肌炎 8 个有效的临床试验共计 719 例患者,结果显示虽然治疗组和对照组病死率没有差异,但在 1~3 个月的随访过程中,治疗组左心室功能明显优于对照组,值得注意的是治疗组病毒复制并未增加、病情未加重,提示糖皮质激素治疗是安全的^[15]。因糖皮质激素可导致病毒复制增加,因此,理论上糖皮质激素应在病毒性心肌炎的第二阶段即免疫损伤阶段使用,而避免在第一阶段即病毒复制和病毒损伤阶段使用。但对于 FM,第一阶段短而第二阶段免疫损伤发生早且重,因此,对于此类患者推荐早期、足量使用。

免疫球蛋白具有抗病毒和抗炎的双重作用,一方面通过提供被动免疫帮助机体清除病毒,另一方面通过调节抗原提呈细胞及 T 辅助细胞抑制免疫细胞过度活化,降低 T 细胞对心肌细胞攻击。虽然尚缺乏大样本的前瞻性随机对照研究,但一些小样

本研究证实静脉用免疫球蛋白对于 FM 患者治疗效果良好^[16, 17]。因此,推荐静脉用免疫球蛋白早期、足量使用。

3. 器械支持治疗。FM 较普通心肌炎的不同之处在于心肌受到弥漫性损伤,导致心脏功能严重受损,生命支持辅助可以使心脏得到休息并在综合治疗后逐渐恢复心脏功能^[11]。因此,我们建议 FM 患者应尽早给予生命支持治疗。主要包括循环支持、呼吸支持和肾脏替代治疗三个方面。

(1) 循环支持:① IABP:FM 患者存在血液动力学不稳定者尽早使用 IABP 治疗。IABP 可以提高平均动脉压,增加冠脉、大脑及外周组织血流灌注,降低心脏后负荷、左室舒张末期容积及室壁张力,增加每搏输出量,减少心脏做功及心肌耗氧量。我们的结果证明 IABP 对于 FM 患者效果显著。② ECMO:对于在使用 IABP 后仍不能纠正血液动力学紊乱时应立即使用 ECMO 治疗。ECMO 与 IABP 联合使用可使心脏得到更充分的休息,为心功能的恢复赢得时间。有研究证实,出现心源性休克、心脏指数 $< 2.0 \text{ L}/(\text{min} \cdot \text{m}^2)$ 、乳酸 $> 2 \text{ mmol/L}$ 的危重患者可从 ECMO 治疗中获益^[18, 19]。因此,有专家推荐 ECMO 用于 FM 器械循环辅助的一线选择^[20]。

(2) 呼吸支持:对于呼吸困难或呼吸频率 $> 20 \text{ 次}/\text{min}$ 且能配合呼吸机的患者推荐使用无创呼吸。对于呼吸衰竭,尤其是明显酸碱代谢紊乱并无自主意识患者需使用气管插管 + 呼吸机辅助通气方式。呼吸机辅助通气可改善肺功能,降低心肺负荷。

(3) CRRT:FM 为病毒感染激活细胞和体液免疫,诱导免疫反应及炎症因子高表达,因此通过 CRRT 可清除体内各类小分子毒素、炎症因子,减少炎症反应,降低器官损伤程度;维持水、电解质及酸碱平衡。我们体会是对于 FM 患者出现循环衰竭和休克不是 CRRT 禁忌,相反更提示病情危重。需在严密监测血液动力学状态、精细调整 CRRT 参数的情况下尽早使用该治疗措施。

(4) 心律失常治疗:FM 患者常可出现窦性心动过缓、房性早搏、室性早搏,甚至三度房室传导阻滞、室性心动过速、心室颤动等严重心律失常,从而加重血液动力学障碍,因此应在充分考虑患者心功能及血液动力学情况下参考指南选择合适的药物及处理策略。大多数心律失常在患者度过急性期后可痊愈,若持续存在心律失常情况,建议观察 2 周以上再决定后期处理策略。

参考文献

- Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, et al. Clinicopathologic description of myocarditis[J]. J Am Coll Cardiol, 1991, 18(7):1617-1626.
- McCarthy RE, 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.
- 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.
- 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):2636-48, 2648a-2648d.
- 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.
- 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.
- Ginsberg FJ, Parrillo E. Fulminant myocarditis[J]. Crit Care Clin, 2013, 29(3):465-483.
- Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis[J]. Heart, 2012, 98(11):835-840.
- Fairweather D, Stafford Y, Sung K. Update on coxsackievirus B3 myocarditis[J]. Curr Opin Rheumatol, 2012, 24(4):401-407.
- Schultheiss HP, Kuhl U, Cooper LT. The management of myocarditis[J]. Eur Heart J, 2011, 32(21):2616-2625.
- Rihal CS, Naidu SS, Givertz MM, et al. 2015 SCAI/ACC/HFSA/STS Clinical Expert Consensus Statement on the Use of Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiovascular Care: Endorsed by the American Heart Association, the Cardiological Society of India, and Sociedad Latino Americana de Cardiologia Intervencion; Affirmation of Value by the Canadian Association of Interventional Cardiology-Association Canadienne de Cardiologie d'intervention[J]. J Am Coll Cardiol, 2015, 65(19):p. e7-e26.
- Shah PJ, Cowger A. Cardiogenic shock[J]. Crit Care Clin, 2014, 30(3):391-412.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America[J]. J Card Fail, 2017, 23(8):628-651.
- Diepen VS, Katz JN, Albert N, et al. Contemporary management of cardiogenic shock: a scientific statement from the American heart association[J]. Circulation, 2017, 136(16):232-268.
- Chen HS, Wang W, Wu SN, et al. Corticosteroids for viral myocarditis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 10, CD004471.
- Goland S, Czer LS, Siegel RJ, et al. Intravenous immunoglobulin treatment for acute fulminant inflammatory cardiomyopathy: series of six patients and review of literature[J]. Can J Cardiol, 2008, 24(7):571-574.
- Kishimoto C, Shioji K, Hashimoto T, et al. Therapy with immunoglobulin in patients with acute myocarditis and cardiomyopathy: analysis of leukocyte balance[J]. Heart Vessels, 2014, 29(3):336-342.
- Cheng R, Hachamovitch R, Kittleson M, et al. Clinical outcomes in fulminant myocarditis requiring extracorporeal membrane oxygenation: a weighted meta-analysis of 170 patients[J]. J Card Fail, 2014, 20(6):400-406.
- Vashist SG, Singh K. Acute myocarditis in children: current concepts and management[J]. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2009, 11(5):383-391.
- Werdan K, Gielen S, Ebelt H, et al. Mechanical circulatory support in cardiogenic shock[J]. Eur Heart J, 2014, 35(3):156-167.

(2017-11-15 收稿)