

静脉注射免疫球蛋白在暴发性心肌炎中的应用价值^{*}

苏冠华^{*} 夏彤

华中科技大学同济医学院附属协和医院心血管内科,湖北武汉 430022

摘要 静脉注射免疫球蛋白(IVIG)是临床上推荐治疗暴发性心肌炎(FM)的一种药物治疗方案,其可通过抗病毒、抗炎、免疫调节等相关机制减少心肌细胞损伤,可能改善左室功能、降低恶性心律失常发生率,降低 FM 患者死亡率,在 FM 的治疗中具有一定的应用价值。但 IVIG 治疗 FM 的最佳时机、剂量和用法,以及对 FM 患者预后的影响仍有待进一步开展更多的前瞻性临床研究来明确。

关键词 暴发性心肌炎;静脉注射免疫球蛋白;急性心力衰竭;恶性心律失常;炎症

中图分类号 R542.2⁺1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220603

The application value of intravenous immunoglobulin in fulminant myocarditis SU Guan-hua^{*}, XIA Tong. Department of Cardiology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430022, China

Corresponding author: SU Guan-hua, E-mail: suguanhua@163.com

Abstract Intravenous immunoglobulin (IVIG) therapy has been commonly used in the treatment of fulminant myocarditis (FM) in clinical practice, which may reduce myocardial cell injury, improve left ventricular function, and reduce the incidence of malignant arrhythmia and FM mortality by the antiviral, anti-inflammatory, and immunomodulatory effects. Therefore, IVIG has certain application value in the treatment of FM. However, the optimal timing, dosage and usage of IVIG in the treatment of FM, as well as its impact on the prognosis of FM patients still need to be elucidated by performing more high-quality prospective clinical trials in the future.

Key words Fulminant myocarditis; Intravenous immunoglobulin; Acute heart failure; Malignant arrhythmias; Inflammation

暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM)是指一种急性发作的、以急性心肌炎病变为基础的临床综合征。其起病急骤,可迅速进展为急性心力衰竭、致死性心律失常及心源性休克,常伴有呼吸衰竭、肝、肾功能衰竭,早期病死率高。FM 的发病机制与急性心肌炎类似,病毒感染直接损伤心肌及病毒介导的免疫系统激活所致的组织损伤是 FM 发病的主要原因^[1]。静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)在临床上被广泛应用于自身免疫性疾病、风湿性疾病、肾脏病、血液病、皮肤病等各种类型疾病的治疗。有研究发现^[2~9],临床应用 IVIG 可改善 FM 患者左室功能,降低 FM 患者死亡率,但因缺乏多中心随机对照临床研究,其应用价值尚存争议。本文就 IVIG 在 FM 中的应用价值作一简要综述。

IVIG 用于治疗 FM 的循证医学证据

早在 20 世纪 90 年代,IVIG 被应用于心肌炎和

心肌病的治疗。1994 年,Drucker 等^[2]发现大剂量 IVIG 治疗有助于儿童急性心肌炎患者的左室功能恢复,提高患者的 1 年生存率。随后的一些研究发现大剂量 IVIG 在治疗急性心肌炎、急性扩张型/炎症性心肌病、自身免疫性心肌炎、围生期心肌病等疾病中均能够发挥提高左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、改善心脏功能等作用^[3~8]。1998 年, Takeda 等^[9]报告了 1 例 22 岁女性 FM 患者在大剂量(2 g/kg 体重)IVIG 治疗后,血清促炎细胞因子[如白介素(IL)-1 β 、IL-6]和一氧化氮的释放受到抑制,可溶性细胞黏附分子水平显著降低,在随后 2 个月的随访中该患者心脏指数和 LVEF 均得到明显改善。后续一些病例报告 FM 或 FM 合并其他疾病的患者也能够从 IVIG 治疗中获益^[10~16]。IVIG 联合机械循环支持装置,如经皮心肺支持、主动脉内球囊反搏、体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)等,能够进一步帮助 FM 患者维持血流动力学稳定,为心脏功能的恢复创造条件。

^{*}基金项目:国家自然科学基金资助项目(No:81700345)

^{*}通信作者:苏冠华, E-mail: suguanhua@163.com, 湖北省武汉市江汉区解放大道 1277 号

在一项回顾性队列研究中,纳入的 58 例 FM 患者中有 32 例接受了连续 5 d 的 IVIG 治疗,日剂量为 400 mg/kg 体重^[17]。结果显示,与未接受 IVIG 治疗的对照组比较,接受 IVIG 治疗的 FM 患者在 4 周后 LVEF 提升和左心室舒张末期直径减小的更明显;与基线值比较,接受 IVIG 治疗的患者在治疗后发生房室传导阻滞和室性心动过速/心室颤动的比率明显降低,且 IVIG 治疗有减少房性心律失常、束支传导阻滞、心动过缓等发生的趋势^[17]。Turgeon 等^[18]研究了暴发性病毒性心肌炎中急性免疫抑制的作用,发现使用 IVIG 和/或大剂量甲泼尼龙的免疫抑制治疗有助于快速恢复心脏泵血功能、缩短 ECMO 支持使用时间并降低患者死亡率。此外,最近有观点认为 IVIG 治疗在 COVID-19 相关性心肌炎尤其是 FM 中具有潜在的应用价值^[19]。本课题组纳入了 13 个研究共 1 534 例患者的荟萃分析结果显示,IVIG 治疗可以显著提高急性心肌炎患者左心室功能的恢复、降低院内死亡率,且可以提高 FM 患者的生存率^[20]。这些研究均为当前 FM 患者临床推荐应用 IVIG 治疗提供了依据。

然而,也有观点认为 IVIG 治疗对急性心肌炎或 FM 患者没有益处,存在争议。Robinson 等^[21]的一篇综述认为没有足够的方法学研究证据推荐常规使用 IVIG 治疗急性心肌炎。日本的一项回顾性研究通过倾向性评分分析发现,IVIG 治疗并不能显著降低 FM 患者的院内死亡率^[22]。研究者分析之所以出现这样的结论,可能一方面与该研究使用的统计学方法缺陷有关,另一方面该研究中 IVIG 使用的并非某一种固定剂量,不同患者使用 IVIG 的剂量差异较大^[22]。正因如此,IVIG 治疗对 FM 的作用和预后影响(包括 LVEF、心脏指数、心脏重构、院内死亡率和远期死亡率)亟需进一步在大规模、多中心的随机对照临床研究中验证。

IVIG 用于治疗 FM 的时机

一项随机对照试验显示大剂量 IVIG 治疗未能改善新发(指病程在 6 个月以内)特发性扩张型心肌病或心肌炎患者的 LVEF,在后续 1 年随访中,尽管 IVIG 治疗患者 LVEF 和心脏功能得以改善,但这种变化与对照组无明显差异^[23]。他们分析患者心脏功能的改善可能是常规药物治疗的作用,或是心肌炎自然病程发展过程中的自发改善。心肌病变急性期的病理生理变化明显有别于后续的恢复期。据研究显示,FM 患者相较非 FM 患者通常具有收缩

压、LVEF 更低,肌酸激酶水平更高,左室后壁直径增厚更明显,QRS 时限更长,发生 ST 段压低、室性心动过速/心室颤动和晕厥的几率更高等特点^[24]。有研究显示,按照《成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识》^[25]推荐的“以生命支持为依托的综合救治方案”治疗,FM 患者死亡率显著降低^[26]。同时发现 FM 患者住院期间 LVEF 恢复时间越长,则出院后发生心功能受损的风险越大^[26]。因此,在 FM 发病的早期、急性阶段应用 IVIG 治疗可能价值更大,有助于患者尽快恢复 LVEF。

IVIG 用于治疗 FM 的用法

根据现有的病例报道和临床研究证据,IVIG 用于治疗成人 FM 主要包括两种用法:①低剂量方案(总剂量 < 2 g/kg 体重):日剂量 500 mg/kg 体重,连续使用 2 d^[10, 27];②大剂量方案(总剂量 2 g/kg 体重):按日剂量 1 g/kg 体重静脉输注,连续使用 2 d^[9, 11~13],或日剂量 400 mg/kg 体重,连续使用 5 d^[17]。2017 年《成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识》^[25]建议,IVIG 治疗 FM 宜尽早足量应用,20~40 g/d 使用 2 d,此后 10~20 g/d,持续应用 5~7 d。基于现有的循证证据、药品可及性和经济效益比,对于国内大多数成人 FM 笔者倾向于推荐 IVIG 的大剂量 5 d 给药方案,即按日剂量 400 mg/kg 体重,连续给药 5 d。为对抗 FM 发病过程中的细胞因子风暴,通常需要早期、足量 IVIG 冲击治疗,但也要考虑到患者对输注耐受存在个体差异,对部分耐受性较好的患者也可选择早期足量(如 40 g/d)、逐渐减量的个体化给药方式^[15, 25]。总而言之,应用 IVIG 治疗成人 FM 的剂量和时机可能是影响其疗效的关键所在,需要高质量的临床试验进一步验证。

IVIG 治疗 FM 的可能机制

IVIG 减轻心肌自身免疫损伤 Caforio 等^[28]研究显示,17% 的心肌炎患者存在抗 α 肌球蛋白抗体。在柯萨奇病毒 B3 感染小鼠诱导的心肌炎模型中也发现了针对肌球蛋白的高滴度循环自身抗体^[29]。Li 等^[30]发现,抗心肌肌球蛋白自身抗体可与 β -肾上腺素能受体发生交叉反应,从而特异性诱导心脏细胞中 cAMP 依赖性 PKA 活性,进而 β -肾上腺素能受体依赖性 PKA 信号传导途径的激活导致心肌功能障碍和心肌细胞凋亡^[31, 32]。大剂量的 IVIG 可与针对自身抗原的抗体竞争性结合 Fc 受体,减少了自身抗原抗体 Fc 段与 Fc 受体的结合,减

轻自身抗原抗体的作用。同时 IVIG 中的大量天然抗体可以通过结合与自身抗原相似或相同的微生物表位来防止病理性自身免疫的发生。

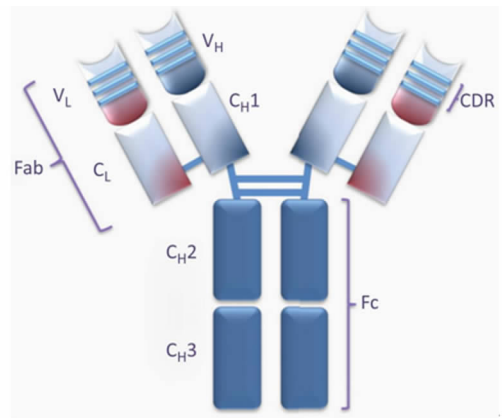
IVIG 减少病毒感染介导的心肌直接损伤 研究发现,柯萨奇病毒 B3 在感染心肌后通过诱导心肌细胞的凋亡和坏死导致心肌损伤^[33]。病毒产生的蛋白酶 2A 可针对性分解 dystrophin 蛋白,破坏肌小节,导致心肌收缩功能受损^[34];柯萨奇病毒 B3 感染破坏宿主蛋白水解系统蛋白酶体,进而增加异常泛素蛋白聚集诱导氧化应激反应、细胞凋亡和自噬等过程^[35]。IVIG 作为从大量健康献血者的血浆中提取的正常人类多克隆 IgG 的治疗性制剂,IVIG 中可能存在针对病毒特异性抗原的抗体,起到替代初级免疫的作用。IVIG 抗体直接与病毒相结合,促进病毒的清除,减少病毒介导的心肌损伤。

IVIG 减弱细胞因子风暴 感染是促进细胞因子释放的主要因素之一。病毒感染可以使 FM 患者体内细胞因子稳态失衡,导致细胞因子风暴。Hang 等^[36]研究表明细胞因子风暴是 FM 的重要病理机制之一。FM 患者血液循环中 IL-1、IL-6、CD-40 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 等促炎因子水平上升^[10]。IL-1 可以激活 Ryanodine 受体并从肌浆网释放钙,导致细胞内钙超载并恶化兴奋-收缩偶联过程,降低心脏泵功能^[37]。TNF- α 可以激活钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 α (CaMK α) 和随后的 NF- κ B 促炎症途径,增加心肌细胞炎性损伤^[38]。高浓度的 TNF- α 还可以减少钙瞬变并减弱心肌细胞收缩^[39]。IVIG 中含有针对细胞因子 IL-1 α 、IL-6 和干扰素 α 的高亲和力中和抗体^[40~42],可特异性与细胞因子结合,降低促炎细胞因子水平,促进失衡的免疫环境恢复稳态^[43]。

IVIG 治疗 FM 的注意事项

IVIG 使用的是从人血浆中提取的免疫球蛋白制剂,含有高度纯化(一般 >95%)的多价 IgG^[44]。每个 IgG 分子由两条重链和两条轻链通过二硫键结合组成,见图 1^[45],根据铰链区氨基酸的组成和二硫键数目、位置的不同可分为 IgG1、IgG2、IgG3 和 IgG4 四种亚型,按其在血清中的丰度(IgG1 最高,IgG4 最低)的顺序命名,每种亚型具有不同的生理特性和功能。

IgG 的血清半衰期大约为 23 d,明显长于 IgM (5 d) 和 IgA (7 d)^[46]。IVIG 制剂的血清半衰期与内源性 IgG 相似。IgG 具有较长的半衰期是由于其



注:V_H:重链可变结构域。C_{H1}、C_{H2} 和 C_{H3}:重链的三个恒定结构域。V_L:轻链可变结构域。C_L:轻链恒定结构域。CDR:互补决定域,可变结构域中能够直接与抗原结合的高变结构域。Fab:片段抗原结合域,由轻链(V_L和C_L)和重链(V_H和C_{H1})各自的一个可变结构域和一个恒定结构域结合形成的抗原结合部位,决定了IgG的特异性。Fc:可结晶片段,由重链的两个恒定结构域(C_{H2}和C_{H3})组成的效应功能片段

图 1 IgG 的结构示意图^[45]

Fc 段可以结合一种在血管内皮细胞高表达的新生儿 Fc 受体(neonatal Fc receptor, FcRn),未与 FcRn 结合的 IgG 进入内皮细胞后会被输送至溶酶体中降解,而与 FcRn 结合的 IgG 则不会进入溶酶体,从而避免被降解^[47]。在应用大剂量 IVIG 治疗自身免疫相关性疾病时,外源性 IgG 大量结合 FcRn,减少自身抗体与 FcRn 的结合,从而加速自身抗体的代谢^[46]。在某些情况下,IgG 的半衰期可能异常缩短(<10 d),例如蛋白质丢失性肠病、肾病综合征、IgG 副蛋白血症和强直性肌营养不良^[46]。

虽然大量临床实践证明了 IVIG 治疗的有效性和安全性,但也有一些关于其不良反应的报告。IVIG 制剂是血浆制品,因此,大多数的不良反应通常是由异常蛋白质引起,与输注血浆或其它生物制剂一样,多表现为脸红、头痛、发热、寒战、疲劳和嗜睡等,一般出现在输注早期,暂停输注半小时或减慢滴注速度,严重者加用抗过敏药物大多可以缓解。一些罕见且严重的不良反应包括急性肾损伤、血栓形成(包括急性心肌梗死、肺栓塞)、心律失常、无菌性脑膜炎、脑血管意外、溶血性贫血和输注相关的急性肺损伤等,这些不良反应与静脉免疫球蛋白制剂质量以及个体差异有关,多见于本身罹患慢性肾脏病、高血压、糖尿病、血液粘滞度过高等基础疾病的患者^[48]。因此,在 IVIG 应用前需充分评估患者的

基础状态,治疗过程中缓慢静脉滴注并密切监护,超敏体质者预先使用抗过敏药物,血栓形成或栓塞高风险患者可预防性使用低分子肝素。

总 结

FM 是导致青壮年猝死的重要原因,传统治疗方案中采用“免疫抑制”、“强心升压”等措施,无法很好地改善 FM 患者的预后^[26],而近年研究显示,以机械循环支持为依托、免疫调节治疗(如 IVIG)为核心的综合救治方案能够减少 FM 患者住院时间、提高 FM 患者的生存率^[49~53]。FM 因其临床少见、病情进展迅速,目前尚缺乏 IVIG 治疗 FM 的多中心、大样本、随机对照研究,但既往的临床证据以及对其作用机制越来越深入的研究奠定了 IVIG 治疗 FM 的应用基础。未来期待更多高质量的循证医学证据来明确 IVIG 治疗 FM 的最佳时机、剂量和用法,以及对其预后的影响。

参 考 文 献

- 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.
- Drucker NA, Colan SD, Lewis AB, et al. Gamma-globulin treatment of acute myocarditis in the pediatric population [J]. *Circulation*, 1994, 89(1): 252-257.
- Anandasabapathy S, Frishman WH. Innovative drug treatments for viral and autoimmune myocarditis [J]. *J Clin Pharmacol*, 1998, 38(4): 295-308.
- Kishimoto C, Takada H, Hiraoka Y. Intravenous IgG: supertherapy for myocarditis and acute dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 1999, 99(7): 975.
- Bozkurt B, Villaneuva FS, Holubkov R, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of peripartum cardiomyopathy [J]. *J Am Coll Cardiol*, 1999, 34(1): 177-180.
- McNamara DM, Rosenblum WD, Janosko KM, et al. Intravenous immune globulin in the therapy of myocarditis and acute cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 1997, 95(11): 2476-2478.
- Kishimoto C, Shioji K, Kinoshita M, et al. Treatment of acute inflammatory cardiomyopathy with intravenous immunoglobulin ameliorates left ventricular function associated with suppression of inflammatory cytokines and decreased oxidative stress [J]. *Int J Cardiol*, 2003, 91: 173-178.
- 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.
- Takeda Y, Yasuda S, Miyazaki S, et al. High-dose immunoglobulin G therapy for fulminant myocarditis [J]. *Jpn Circ J*, 1998, 62(11): 871-872.

- Abe S, Okura Y, Hoyano M, et al. Plasma concentrations of cytokines and neurohumoral factors in a case of fulminant myocarditis successfully treated with intravenous immunoglobulin and percutaneous cardiopulmonary support [J]. *Circ J*, 2004, 68(12): 1223-1226.
- Kim HS, Sohn S, Park JY, et al. Fulminant myocarditis successfully treated with high-dose immunoglobulin [J]. *Int J Cardiol*, 2004, 96(3): 485-486.
- Kato S, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Successful high-dose intravenous immunoglobulin therapy for a patient with fulminant myocarditis [J]. *Heart Vessels*, 2007, 22(1): 48-51.
- Ozyigit T, Unal Z, Ozben B. Successful intravenous immunoglobulin therapy in a case of acute fulminant myocarditis [J]. *Turk Kardiyol Dem Ars*, 2011, 39(1): 59-63.
- Barrie M, McKnight L, Solanki P. Rapid Resolution of Acute Fulminant Myocarditis after IVIG and Steroid Treatment [J]. *Case Rep Crit Care*, 2012, 2012: 262815.
- Li H, Li L. Successful treatment of fulminant myocarditis with intra-aortic balloon pump counterpulsation combined with immunoglobulin and glucocorticoid in a young male adult [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 905189.
- Chen YJ, Lin YJ, Guo MM. Pediatric lupus presenting as pulmonary hypertension myocarditis and massive pericardial effusion in an 11-year-old girl: a case report and literature review [J]. *Front Pediatr*, 2022, 10: 772422.
- Yu DQ, Wang Y, Ma GZ, et al. Intravenous immunoglobulin in the therapy of adult acute fulminant myocarditis: A retrospective study [J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(1): 97-102.
- Turgeon PY, Massot M, Beaupré F, et al. Effect of acute immunosuppression on left ventricular recovery and mortality in fulminant viral myocarditis: a case series and review of literature [J]. *CJC Open*, 2020, 3(3): 292-302.
- Ali M, Shiwani HA, Elfaki MY, et al. COVID-19 and myocarditis: a review of literature [J]. *Egypt Heart J*, 2022, 74(1): 23.
- Huang X, Sun Y, Su G, et al. Intravenous immunoglobulin therapy for acute myocarditis in children and adults [J]. *Int Heart J*, 2019, 60(2): 359-365.
- Robinson JL, Hartling L, Crumley E, et al. A systematic review of intravenous gamma globulin for therapy of acute myocarditis [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2005, 5(1): 12.
- Isogai T, Yasunaga H, Matsui H, et al. Effect of intravenous immunoglobulin for fulminant myocarditis on in-hospital mortality: propensity score analyses [J]. *J Card Fail*, 2015, 21(5): 391-397.
- McNamara DM, Holubkov R, Starling RC, et al. Controlled trial of intravenous immune globulin in recent-onset dilated cardiomyopathy [J]. *Circulation*, 2001, 103(18): 2254-2259.
- 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.
- 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.

- 26 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.
- 27 Stouffer GA,Sheahan RG,Lenihan DJ,et al. The current status of immune modulating therapy for myocarditis;a case of acute parvovirus myocarditis treated with intravenous immunoglobulin[J]. Am J Med Sci,2003,26(6):369-374.
- 28 Caforio AL,Goldman JH,Haven AJ,et al. Circulating cardiac-specific autoantibodies as markers of autoimmunity in clinical and biopsy-proven myocarditis. The Myocarditis Treatment Trial Investigators [J]. Eur Heart J,1997,18(2):270-275.
- 29 Neumann DA,Rose NR,Ansari AA,et al. Induction of multiple heart autoantibodies in mice with coxsackievirus B3- and cardiac myosin-induced autoimmune myocarditis [J]. J Immunol,1994,152(1):343-350.
- 30 Li Y,Heuser JS,Cunningham LC,et al. Mimicry and antibody-mediated cell signaling in autoimmune myocarditis [J]. J Immunol,2006,177(11):8234-8240.
- 31 Freedman NJ,Lefkowitz RJ. Anti-beta(1)-adrenergic receptor antibodies and heart failure:causation,not just correlation[J]. J Clin Invest,2004,113(10):1379-1382.
- 32 Saito S,Hiroi Y,Zou Y,et al. beta-Adrenergic pathway induces apoptosis through calcineurin activation in cardiac myocytes [J]. J Biol Chem,2000,275(44):34528-34533.
- 33 Esfandiarei M,McManus BM. Molecular biology and pathogenesis of viral myocarditis[J]. Annu Rev Pathol,2008,3:127-155.
- 34 Badorff C, Lee GH, Lamphear BJ, et al. Enteroviral protease 2A cleaves dystrophin:evidence of cytoskeletal disruption in an acquired cardiomyopathy [J]. Nat Med,1999,5(3):320-326.
- 35 Zheng Q, Wang X. Autophagy and the ubiquitin-proteasome system in cardiac dysfunction [J]. Panminerva Med,2010,52(1):9-25.
- 36 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.
- 37 Meini A,Benocci A,Frosini M,et al. Nitric oxide modulation of interleukin-1[beta]-evoked intracellular Ca²⁺ release in human astrocytoma U-373 MG cells and brain striatal slices [J]. J Neurosci,2000,20(24):8980-8986.
- 38 Zhang T,Lu X,Li J,et al. Inhibition of Na/K-ATPase promotes myocardial tumor necrosis factor-alpha protein expression and cardiac dysfunction via calcium/mTOR signaling in endotoxemia [J]. Basic Res Cardiol,2012,107(2):254.
- 39 Amadou A,Nawrocki A,Best-Belpomme M,et al. Arachidonic acid mediates dual effect of TNF-alpha on Ca²⁺ transients and contraction of adult rat cardiomyocytes [J]. Am J Physiol Cell Physiol,2002,282(6):C1339-C1347.
- 40 Svenson M,Hansen MB,Bendtzen K. Binding of cytokines to pharmaceutically prepared human immunoglobulin [J]. J Clin Invest,1993,92(5):2533-2539.
- 41 Hansen MB,Svenson M,Abell K,et al. Influence of interleukin-6 (IL-6) autoantibodies on IL-6 binding to cellular receptors [J]. Eur J Immunol,1995,25(2):348-354.
- 42 Ross C,Svenson M,Hansen MB,et al. High avidity IFN-neutralizing antibodies in pharmaceutically prepared human IgG [J]. J Clin Invest,1995,95(5):1974-1978.
- 43 Mansourabadi AH,Gol Mohammad Pour Afrakoti L,Shahi A,et al. Intravenous immunoglobulin therapy in myocarditis [J]. Iran J Allergy Asthma Immunol,2020,19(4):323-336.
- 44 Appropriate uses of human immunoglobulin in clinical practice; memorandum from an IUIS/WHO meeting [J]. Bull World Health Organ,1982,60(1):43-47.
- 45 Buss NA,Henderson SJ,McFarlane M,et al. Monoclonal antibody therapeutics:history and future [J]. Curr Opin Pharmacol,2012,12(5):615-622.
- 46 Looney RJ,Huggins J. Use of intravenous immunoglobulin G (IVIG) [J]. Best Pract Res Clin Haematol,2006,19(1):3-25.
- 47 Dalakas MC,Spaeth PJ. The importance of FcRn in neuro-immunotherapies: from IgG catabolism, FCGRT gene polymorphisms, IVIg dosing and efficiency to specific FcRn inhibitors [J]. Ther Adv Neurol Disord,2021,14:1756286421997381.
- 48 Guo Y,Tian X,Wang X,et al. Adverse Effects of Immunoglobulin Therapy [J]. Front Immunol,2018,9:1299.
- 49 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.
- 50 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.
- 51 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.
- 52 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.
- 53 惠汝太.暴发性心肌炎处理:中国方案简便易行,疗效卓著,亟需推广 [J]. 内科急危重症杂志,2022,28(1):1-10.

(2022-08-20 收稿)