非阻塞性冠状动脉心肌梗死的免疫调节治疗*

汪璐芸 苗琨 王峰 崔广林 蒋建刚 赵春霞 汪道文*
华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科,湖北武汉 430030

摘要 目的:探讨炎症在非阻塞性冠状动脉心肌梗死(MINOCA)发病的病理生理机制中的作用。方法:收集 3 例 MINOCA 患者的临床资料,根据其发病特点和治疗反应总结其诊治规律。结果:心肌炎、冠脉周围炎和全身炎症状态均可能是触发 MINOCA 病理生理过程的始动因素。目前,国内外指南对 MINOCA 治疗和预防均推荐他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ ARB)、β 受体阻滞剂和双重抗血小板聚集治疗等药物,但其治疗效果欠佳。本研究结合病例发现加用糖皮质激素等免疫调节治疗可以改善炎症,从而减少 MINOCA 的反复发作。结论:以糖皮质激素为代表的免疫调节治疗可能给一部分难治性、复发性的 MINOCA 提供新的治疗思路。

关键词 非阻塞性冠状动脉心肌梗死; 冠脉痉挛; 心肌炎; 免疫调节; 糖皮质激素
中图分类号 R542.2+2 **文献标识码** A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220607

Immunoregulatory therapy of non-obstructive coronary myocardial infarction

WANG Lu-yun, MIAO Kun, WANG Feng, CUI Guang-lin, JIANG Jian-gang, ZHAO Chun-xia, WANG Dao-wen. Division of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan* 430030, *China*
Corresponding author: WANG Dao-wen, E-mail: dwwang@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Objective: To investigate the role of inflammation in the pathophysiological mechanism of non-obstructive coronary myocardial infarction (MINOCA). Methods: We retrospectively analyzed the clinical data of 3 patients with MINOCA in our hospital and summarized the features and outcomes for them. Results: Myocarditis, pericoronary inflammation and systemic inflammation may be the initial factors to trigger coronary artery lesions of MINOCA. Currently, statins, angiotensin converting enzyme inhibitors/angiotensin receptor antagonists (ACEI/ARB), β-blockers and dual antiplatelet aggregation therapy recommended by domestic and foreign guidelines are not effective in the treatment and prevention of MINOCA. We applied immunoregulatory therapy such as glucocorticoids to relief inflammation and reduce the recurrence of MINOCA. Conclusion: Immunoregulatory therapy may provide a new therapeutic strategy for the refractory and recurrent MINOCA.

Key words Non-obstructive coronary myocardial infarction; Coronary vasospasm; Myocarditis; Immunomodulator; Glucocorticoid

非阻塞性冠状动脉心肌梗死(non-obstructive coronary myocardial infarction,MINOCA)被定义为无显著冠状动脉梗阻的急性心肌梗死(acute myocardial infarction,AMI),诊断标准包括[1]:①确诊 AMI 诊断标准;②造影排除冠状动脉显著性狭窄(冠状动脉狭窄 <50%);③排除其他可能的疾病,包括但不限于非心肌缺血性疾病,如脓毒症、肺栓塞和心肌炎。据报道,约 5% ~6% 的 AMI 患者存在 MINOCA[1]。MINOCA 患者的总体预后不良[2],患者 1 年内主要不良心血管事件(major adverse cardiovascular events,MACE)的发生率为 18.7%[3],死亡率为 4.7%。MINOCA 的基本机制可能包括:冠状动脉斑块破坏、心外膜冠状动脉血管痉挛、微血管功能障碍、自发性冠状动脉夹层和供需不匹配等多重机制。血运重建是急性 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevated myocardial infarction,STEMI)的基础治疗,但不是 MINOCA 患者的首选治疗。截至目前,大量临床研究评估了他汀类药物、血管紧张素转化酶抑制剂/血管紧张素受体拮抗剂(ACEI/ ARB)、β 受体阻滞剂和双重抗血小板聚集治疗对 MINOCA 二级预防的效果。他汀类药物、ACEI/ ARB 可降低心血管事件发生率,β 受体阻滞剂仅显示有降低心血管事件的趋势[1,4]。双重抗血小板聚集药物与较低的心血管事件发生率无关联[5]。在本临床实践中,MINOCA 患者常规行抗血小板聚集、调脂、ACEI/ARB、β 受体阻滞剂/非二氢吡啶类钙拮抗剂等治疗,部分患者效果欠佳、反复发作。这对目前 MINOCA 的认识提出了挑战,是否还有潜在的机制未被认

*基金项目:国家自然科学基金项目(No:82170283,No:81600236);
华中科技大学同济医学院附属同济医院回国人员启动基金(No:2020HGRY013)
*通信作者:汪道文,E-mail:dwwang@tjh.tjmu.edu.cn,湖北省武汉市硚口区解放大道 1095 号

识,是否还有新的治疗靶点可以带来更大的获益。

病例资料

病例 1 患者女,22 岁。因“胸闷伴乏力 5 d”入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。患者 5 d前无明显诱因出现胸闷不适,位于心前区,不伴胸痛,活动后加重,休息 10 min 后症状可缓解,无发热、畏寒,无头痛,无咳嗽、咳痰,未求诊,近 5 d 来上述症状反复发作,急诊就诊后以“暴发性心肌炎”收入院。起病以来,精神、饮食、睡眠可,大小便正常,体力下降。查体:T 36.5℃,P 110 次/min,R 20 次/min,BP 90/47 mmHg。神志清楚,双侧瞳孔等圆等大,对光反射迟钝。双肺呼吸音清,双下肺闻及少许湿性啰音。心率(HR)110 次/min,心律齐,心尖搏动位于第五肋间锁骨中线偏内侧,心前区未触及震颤,叩诊心界不大,未及明显杂音。腹平软,无压痛及反跳痛,肝脾肋下未触及,双下肢无水肿,病理征阴性。实验室检查:超敏肌钙蛋白 I(hs-cTnI) 38 995.7 pg/L,N 末端脑钠肽前体(NT-proBNP)1 077 ng/L。急诊冠状动脉造影:左主干、前降支近中段、回旋支未见明显狭窄、左主干可见痉挛,给予硝酸甘油缓解。诊断为:“MINOCA”。给予双联抗血小板聚集、调脂、抗冠脉痉挛(硝酸甘油、地尔硫卓、尼可地尔)等对症治疗,效果欠佳。进一步完善血炎症因子检测:白介素(IL)-1 16 pg/mL,IL-8 118 pg/mL, 肿瘤坏死因子(TNF-α)11.4 pg/mL;心脏彩超示左室收缩功能减低,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)44%, 心肌纵向应变(global longitude strain, GLS)-11.1%。改变治疗策略为免疫调节治疗(甲泼尼龙 + 静脉免疫球蛋白)、主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump,IABP)辅助治疗,病情逐渐好转,IABP 支持5 d后撤除。行心脏核磁共振示:首过灌注左心室基底段至中间段侧壁心内膜下心肌可见异常充盈缺损信号,延迟扫描左心室侧壁心肌可见异常强化影,并心内膜下条状低信号。考虑 AMI,并心肌出血。行心脏 PET-CT 示:①左室侧壁(后侧壁为著)、左室下壁心肌代谢不均匀增高,考虑炎性改变可能;②冠状动脉左主干起始部、左前降支、左回旋支代谢增高,考虑炎性改变可能。出院前心脏彩超示 LVEF 恢复至 65%。出院诊断:①暴发性心肌炎;②MINOCA(冠脉痉挛)。

病例 2 患者女,64 岁。因“腹痛 1 周,胸痛 2 d”入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。1 周前患者出现腹痛,伴恶心、呕吐,结合当地医院行腹部 B 超检查结果,考虑诊断为阑尾炎,住院期间给予抗感染治疗,腹痛、恶心、呕吐症状缓解。2 d 前出现胸痛,为胸骨后闷痛不适,伴咽部紧缩感,心电图示 V1-6、Ⅱ、Ⅲ、avF 导联 T 波倒置,在无症状和胸痛时,V1-6、Ⅱ、Ⅲ、avF 导联 ST-T 波有动态改变,见图 1,肌钙蛋白 11.02 ng/mL,给予扩管、双抗血小板聚集、抗凝等治疗后症状好转,为求进一步诊治来我院就诊,门诊以“急性非 ST 段抬高型心肌梗死”收入院。起病以来,精神、饮食、睡眠可,大便次数减少,小便正常,体力下降,体重下降2 kg。查体:T 36.3 ℃,P 50 次/min,R 20 次/min,BP 110/60 mmHg。神志清楚,双侧瞳孔直径约 4 mm,对光反射迟钝。双肺呼吸音粗,无明显干湿性啰音。HR 50 次/min,心律齐,心尖搏动位于第五肋间锁骨中线偏内侧,心前区未触及震颤,叩诊心界不大,未及明显杂音。腹平软,脐周及上腹部压痛,肝脾肋下未及,双下肢无水肿,病理征阴性。实验室检查:cTnI 3.0 ng/L,NT-proBNP 274 ng/L。急诊冠状动脉造影:左主干、前降支及回旋支未见明显狭窄,右冠状动脉细小伴弥漫性病变,狭窄程度最重处达 85% 以上,静脉推注硝酸甘油后冠脉狭窄改善,考虑冠脉痉挛。行心脏 PET-CT 示:右冠状动脉近段局部代谢增高,考虑炎性改变可能,见图 2。给予抗冠脉痉挛、免疫调节治疗(小剂量甲泼尼龙 + 静脉免疫球蛋白)、抗感染、抗血小板聚集、调脂等治疗后患者好转出院,拟择期行冠状动脉支架植入术。出院诊断为:①MINOCA(冠脉痉挛);②冠状动脉粥样硬化性心脏病;③急性阑尾炎。

病例 3 患者男,51 岁。因“间断胸闷 3 个月,再发加重 7 d”入住华中科技大学同济医学院附属同济医院。3 个月前患者开始出现胸闷、呼吸困难症状,呼吸科就诊后行支气管舒张试验,结果阳性,考虑为“支气管哮喘”,给予抗感染、支气管扩张剂,吸入及口服小剂量糖皮质激素等药物治疗,1 个月后患者感症状好转自行停药。2 个月前无明显诱因再次出现胸闷,伴呼吸困难、大汗、双手麻木,持续 10 余分钟,无胸痛、心悸,无恶心呕吐,无头晕、头痛,患者未予重视。7 d 前上述症状反复发作3 次,多于下午及凌晨发作,遂再次于呼吸科就诊后以“支气管哮喘急性发作”收入院。住院期间,患者再次出现胸闷、呼吸困难,恶心、呕吐,胸闷时心电图示:①窦性心律;②2:1房室传导阻滞;③下壁、前侧壁、高侧

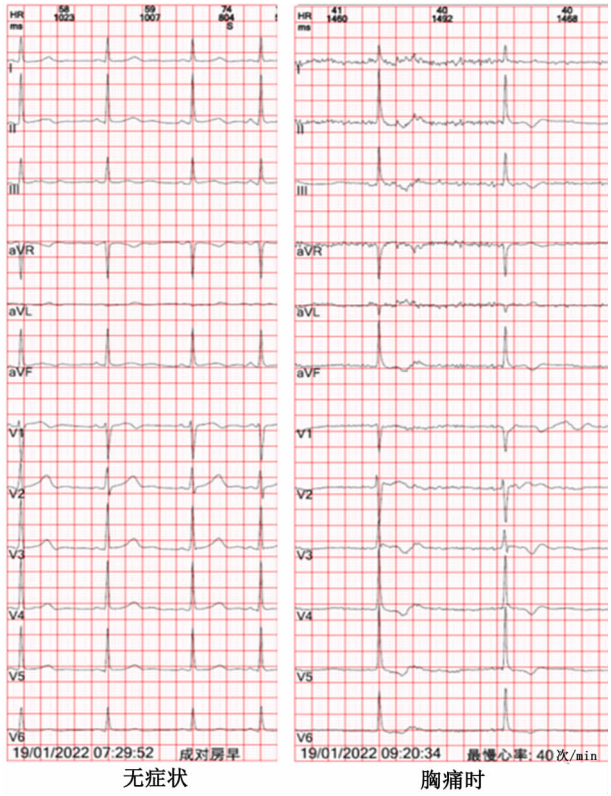

图 1 入院后动态心电图

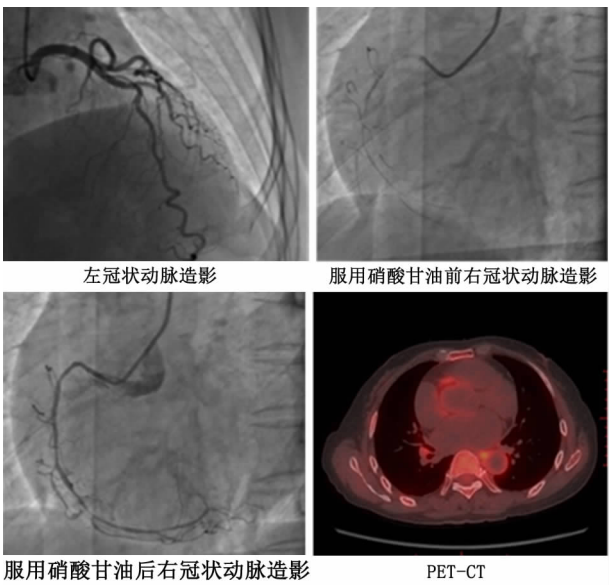

图 2 冠状动脉造影和 PET-CT

壁 ST 段上抬,考虑 AMI。予以硝酸甘油静脉泵入后好转,遂转入心内科进一步治疗。体格检查:T 36.2℃,P 73 次/min,R 20 次/min,BP 121/73 mmHg。神志清楚,自动体位,全身皮肤、巩膜无黄染,双侧瞳孔等大等圆,浅表淋巴结未触及肿大;颈软,颈静脉无怒张;双侧呼吸音清,未闻及明显干湿啰音;HR 73 次/min,心律齐,心界不大,P2≈A2,心脏各瓣膜区未闻及明显病理性杂音;腹软,无明显压痛及反跳痛,肝脾肋下未及,Murphy 征阴性;双下肢无水肿。既往病史:否认特殊病史。行冠状动脉造影示:左主干未见明显狭窄;左前降支近段狭窄 50%,中段动脉粥样硬化合并肌桥,易于痉挛,冠脉内注入硝酸甘油后,收缩期狭窄 60%,舒张期狭窄 25%;中间支开口狭窄 70%;左回旋支和右冠未见明显狭窄。诊断为“①MINOCA ;② 支气管哮喘”。给予双联抗血小板聚集、调脂、抗冠脉痉挛(硝酸甘油、地尔硫卓、尼可地尔)等对症治疗效果欠佳。该患者先后 5 次发作性胸闷,并有心电图动态变化及冠状动脉造影的证据。结合患者有支气管哮喘病史,冠脉痉挛发作在支气管哮喘急性加重期或者停用免疫调节剂后,考虑诊断为过敏性心绞痛综合征(Kounis 综合征)。行心脏 PET-CT 检查示,冠状动脉左前降支中段局部稍增粗,代谢轻度增高,考虑炎症所致。在治疗方案中加入糖皮质激素治疗后长期缓解。出院诊断:① Kounis综合征;②支气管哮喘。

讨 论

目前美国心脏病学会推荐的 MINOCA 诊疗规范强调患者的临床表现以缺血为基础[6],心肌炎被划分为非缺血性心肌细胞损伤,需要强制排除。MINOCA 的病理生理基础包括斑块破裂、侵蚀,局部血栓、夹层,心外膜冠脉或微循环痉挛等[1]。然而心肌炎、冠状动脉周围炎症或全身炎症状态可诱发上述过程,并成为心肌缺血背后的始动因素。Woudstra 等[7]观察到,在死后诊断为淋巴细胞性心肌炎(lymphocytic myocarditis,LM)的患者中,近期心肌梗死(myocardial infarction,MI)的患病率高达 32%。在冠状动脉的组织切片中,与对照组比较,LM、LM + MI 和 MI 患者冠状动脉段炎症细胞浸润明显增加,包括巨噬细胞、中性粒细胞和淋巴细胞,并与 LM 和 LM + MI 患者不稳定斑块、血栓和斑块内出血的增加相一致。提示动脉粥样硬化斑块的不稳定或者血栓形成可能与炎症相关,先前存在的 LM 可能促进心肌梗死的发生发展。Yilmaz 等[6]报道心肌活检和病原学检测证实 PVB19 感染引起的心肌炎是冠脉痉挛的独立危险因素(OR = 4.9),更提供了心肌炎引起冠脉痉挛的直接证据。本团队检测了冠脉痉挛、STEMI 患者和正常对照者血浆中多种炎症细胞因子水平[8]。结果发现,冠脉痉挛患者的 IL-12p70、IL-13、PDL-1、IL-10、IL-6、IL-15、巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein,MIP)-1α

和 MIP-1β 明显高于正常对照组和 STEMI 患者。与对照组比较,冠脉痉挛和 STEMI 患者血浆中 IL-8、IFN-γ 和 IL-1ra 水平显著升高,提示冠脉痉挛是一种炎症相关疾病,但又不同于 STEMI[8]。

冠状动脉炎症一直被认为是血管痉挛性心绞痛的发病机制,研究表明细胞因子粘附分子[3]和高敏 C 反应蛋白[9]水平升高,后者显示与吸烟有关[10],这些都代表着低程度的慢性炎症状态。Ohyama 等[11]通过 PET-CT 证实,血管痉挛性心绞痛患者血管周围炎症增加,其表现为氟脱氧葡萄糖(fluorodeoxyglucose,FDG)摄取、血管周围脂肪组织(perivascular adipose tissue,PVAT)体积和血管密度增加。此外,冠状动脉血管反应性的程度与这些血管周围炎症标志物(如 IL-1)之间存在显著相关性。本文 3 个诊断为 MINOCA 的病例均在 PET-CT 中检测到冠脉周围的炎症,提示冠状动脉周围炎是触发冠脉痉挛不可忽视的原因。

Kounis 综合征被定义为在过敏性损害背景下发生的急性冠状动脉综合征,主要与肥大细胞和血小板聚集的激活有关。I 型冠状动脉痉挛最常见(72.6%),冠状动脉痉挛导致血栓形成可致 STEMI 前后出现心源性休克(2.3%)、心脏骤停(6.3%),甚至由室颤引起的死亡(2.9%)。Kounis 综合征常见患病年龄为 40 ~ 70 岁(68%)[12]。最常见的触发因素为抗生素(27.4%)和昆虫叮咬(23.4%)。患病危险因素包括过敏史、高血压史、吸烟史、糖尿病史和高脂血症。Kounis 综合征的病理生理基础包括冠状动脉痉挛和/或过敏反应期间的动脉粥样斑块侵蚀或破裂。巨噬细胞、T 淋巴细胞和肥大细胞均有参与。在心脏组织中,肥大细胞丰富,且多在冠状动脉斑块部位聚集。活化的肥大细胞有可能渗透到斑块侵蚀或破裂的区域,并作用于冠状动脉平滑肌,引发痉挛。本文病例 3 既往有支气管哮喘,给予糖皮质激素治疗后,胸闷、呼吸困难症状缓解,症状好转后,停用口服激素后复发,再次口服激素后缓解,亦说明免疫调节治疗在炎症相关的冠脉痉挛中的作用[13]。

心肌炎是指由各种原因引起的心肌炎性损伤所导致的心脏功能受损,暴发性心肌炎是最为严重和特殊的心肌炎类型。世界范围内,暴发性心肌炎患者住院期间的病死率仍高达 45% ~ 55.6%[14, 15]。根据《成人暴发性心肌炎诊断和治疗中国专家共识(2017)》推荐,应做到“及早识别、及早诊断、及早预判和及早救治”,采用“以生命支持为依托的综合救治方案”进行救治[16~19]。在此方案的指导下,多个中心暴发性心肌炎患者住院期间的死亡率已下降至 3.7% ~ 8.1%[20~24]。急性期过后,我中心对 66 例暴发性心肌炎患者出院后 1 年随访,仅 1 例死亡,但仍然有 24.2% 患者出现心律失常、心脏扩大、心力衰竭或心肌炎复发等表现,这可能与心肌中存在持续的炎性损伤有关[22]。炎症风暴是心肌炎的核心病理生理机制。心肌炎可波及冠脉周围组织出现冠脉周围炎症。Hirota 等[25]报道 1 例 71 岁女性患者,因“胸痛伴劳力性呼吸困难 1 d”入院,冠状动脉造影示冠脉痉挛,心肌活检提示巨细胞心肌炎。病例 1心脏的 PET-CT 示左主干区域亦有炎症表现,该患者极有可能是心肌炎症波及左主干后引起的主干痉挛,从而并发心肌梗死,此时 MINOCA 的始动因素来源于心肌炎。

当心肌炎、冠脉周围炎症或全身炎症状态成为斑块破裂、侵蚀,局部血栓、夹层,心外膜冠脉或微循环痉挛等 MINOCA 的病理生理基础的触发因素时,两者的鉴别诊断较困难,但仍可以从病史、实验室等方面寻找证据。如仔细询问患者发病前是否有呼吸道、消化道感染等感染相关症状,既往是否有支气管哮喘、湿疹等过敏性疾病病史;实验室检查中重点关注炎症因子水平,特别是可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白,可提高鉴别诊断的效率[26]。冠状动脉造影结合腔内影像学方法,光学相干断层成像和血管内超声可对冠脉痉挛、冠脉斑块破裂、侵蚀、夹层等病变做出判断;心脏磁共振的钆延迟显像可对心肌炎和心肌梗死做出初步鉴别;心脏的 PET-CT 则可显示冠脉周围炎症和心肌炎症;心肌活检作为组织病理学依据是心肌炎和心肌梗死鉴别诊断非常重要的手段。

目前欧洲和美国的指南将心肌炎作为非缺血性心肌损伤排除在 MINOCA 的定义之外,显然是未考虑到心肌炎症触发冠脉痉挛引发心肌梗死这类情况。针对 MINOCA 的治疗仍然推荐他汀类药物、ACEI/ ARB、β 受体阻滞剂和双重抗血小板聚集治疗,抗冠脉痉挛的一线治疗包括非二氢吡啶类的钙离子拮抗剂、硝酸酯类和尼可地尔[1, 27]。尽管综合应用上述方案,但仍有部分患者反复发作[28],且未能显著减少主要心血管事件的发生率。心肌炎症、冠脉周围炎及全身的炎症状态确实能作为始动因素触发 MINOCA 的各种病理生理基础而发病,那么针对心肌炎症的治疗是否能成为阻断 MINOCA 发生的新的靶点呢? 在本文中提到的 3 例患者,在加用

免疫调节治疗后病情得到控制，为难治性的 MINOCA 患者打开了新的思路，在临床实践中尚需要更多的病例来验证这一设想。

参 考 文 献

1 Tamis-Holland JE, Jneid H, Reynolds HR, et al. Contemporary diagnosis and management of patients with myocardial infarction in the absence of obstructive coronary artery disease: a scientific statement from the American heart association[J]. Circulation, 2019, 139(18): e891-e908.

2 Collet JP, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation[J]. Eur Heart J, 2021, 42(14): 1289-1367.

3 Miwa K, Igawa A, Inoue H. Soluble E-selectin ICAM-1 and VCAM-1 levels in systemic and coronary circulation in patients with variant angina[J]. Cardiovasc Res, 1997, 36(1): 37-44.

4 Sluchinski SL, Pituskin E, Bainey KR, et al. A review of the evidence for treatment of myocardial infarction with nonobstructive coronary arteries[J]. CJC Open, 2020, 2(5): 395-401.

5 Lindahl B, Baron T, Erlinge D, et al. Medical therapy for secondary prevention and long-term outcome in patients with myocardial infarction with nonobstructive coronary artery disease[J]. Circulation, 2017, 135(16): 1481-1489.

6 Yilmaz A, Mahrholdt H, Athanasiadis A, et al. Coronary vasospasm as the underlying cause for chest pain in patients with PVB19 myocarditis[J]. Heart, 2008, 94(11): 1456-1463.

7 Woudstra L, Biesbroek PS, Emmens RW, et al. Lymphocytic myocarditis occurs with myocardial infarction and coincides with increased inflammation, hemorrhage and instability in coronary artery atherosclerotic plaques[J]. Int J Cardiol, 2017, 232: 53-62.

8 Xu X, Wang JJ, Zhao H, et al. Variant angina is associated with myocarditis[J]. J Inflamm Res, 2022, 15: 4939-4949.

9 Hung MJ, Cherng WJ, Yang NI, et al. Relation of high-sensitivity C-reactive protein level with coronary vasospastic angina pectoris in patients without hemodynamically significant coronary artery disease[J]. Am J Cardiol, 2005, 96(11): 1484-1490.

10 Hung MY, Hsu KH, Hung MJ, et al. Interaction between cigarette smoking and high-sensitivity C-reactive protein in the development of coronary vasospasm in patients without hemodynamically significant coronary artery disease.[J]. Am J Med Sci, 2009, 338(6): 440-446.

11 Ohyama K, Matsumoto Y, Takanami K, et al. Coronary adventitial and perivascular adipose tissue inflammation in patients with vasospastic angina[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(4): 414-425.

12 Kounis NG, Koniari I, Soufras GD, et al. The humble relation of kounis syndrome, MINOCA (Myocardial Infarction With Nonobstructive Coronary Arteries) and MACE (Major Adverse Cardiac Events)[J]. Can J Cardiol, 2018, 34(8): 1089. e7.

13 Kounis NG, Koniari I, Soufras GD, et al. Kounis syndrome: a review article on epidemiology diagnostic findings management and complications of allergic acute coronary syndrome: mastocytosis and postmortem diagnosis[J]. Int J Cardiol, 2017, 242: 38.

14 Lee CH, Tsai WC, Hsu CH, et al. Predictive factors of a fulminant course in acute myocarditis[J]. Int J Cardiol, 2006, 109(1): 142-145.

15 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.

16 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.

17 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.

18 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.

19 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.

20 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.

21 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.

22 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.

23 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.

24 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.

25 Hirota Y, Nakamori S, Hiramatsu D, et al. Pathological Q-waves with coronary artery spasm.[J]. JACC Case Rep, 2021, 3(4): 555-560.

26 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.

27 Pelliccia F, Marzilli M, Boden WE, et al. Why the term MINOCA does not provide conceptual clarity for actionable decision-making in patients with myocardial infarction with no obstructive coronary artery disease[J]. J Clin Med, 2021, 10(20): 4630.

28 Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by coronary vasomotor disorders international study group[J]. EuroIntervention, 2021, 16(13): 1049-1069.

（2022-09-24 收稿 2022-11-17 修回）