

病毒性心肌炎治疗及进展

中国医学科学院阜外心血管病医院
心内科 急重症中心

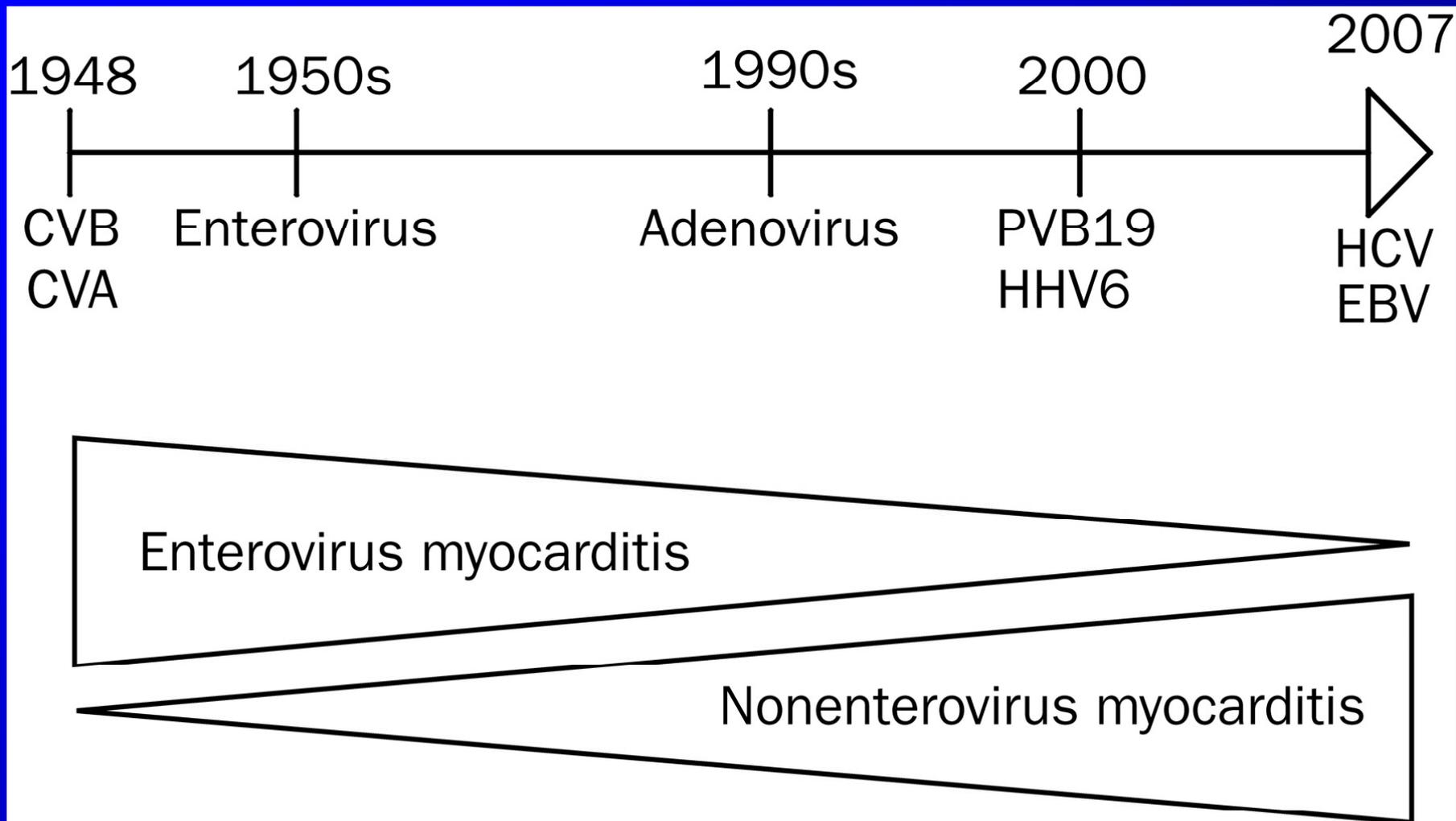
王国干

病毒性心肌炎

- 病毒侵犯心脏引起的心肌实质或间质局限性或弥漫性病变。
- 病理：心肌广泛或散在的细胞坏死及周围间质细胞浸润。
- 20 余种病毒可引起心肌炎，主要为肠道和呼吸道病毒。
- 柯萨奇病毒、其次埃克病毒。脊髓灰质炎病毒，流感病毒，副流感病毒，EB 病毒，鼻病毒，腺病毒，合胞病毒，腮腺炎病毒等。
- 在新生儿、儿童突发死亡病例中, 20 %为VMC 所致。
- VMC 在新生儿、儿童中的发病率 360/10万,
- 病死率达 8%。



心肌炎病毒演变



流行病学

- 年龄：可发生各个年龄段，但以儿童和40岁以下的成年人人居多。性别：男性多发。
- 时间分布：发病率一般以夏季最高，冬季最低。
（柯萨奇病毒的流行多见于夏季和初秋）。
- 地区分布：一般为散发，少数地区有小范围的暴发流行。

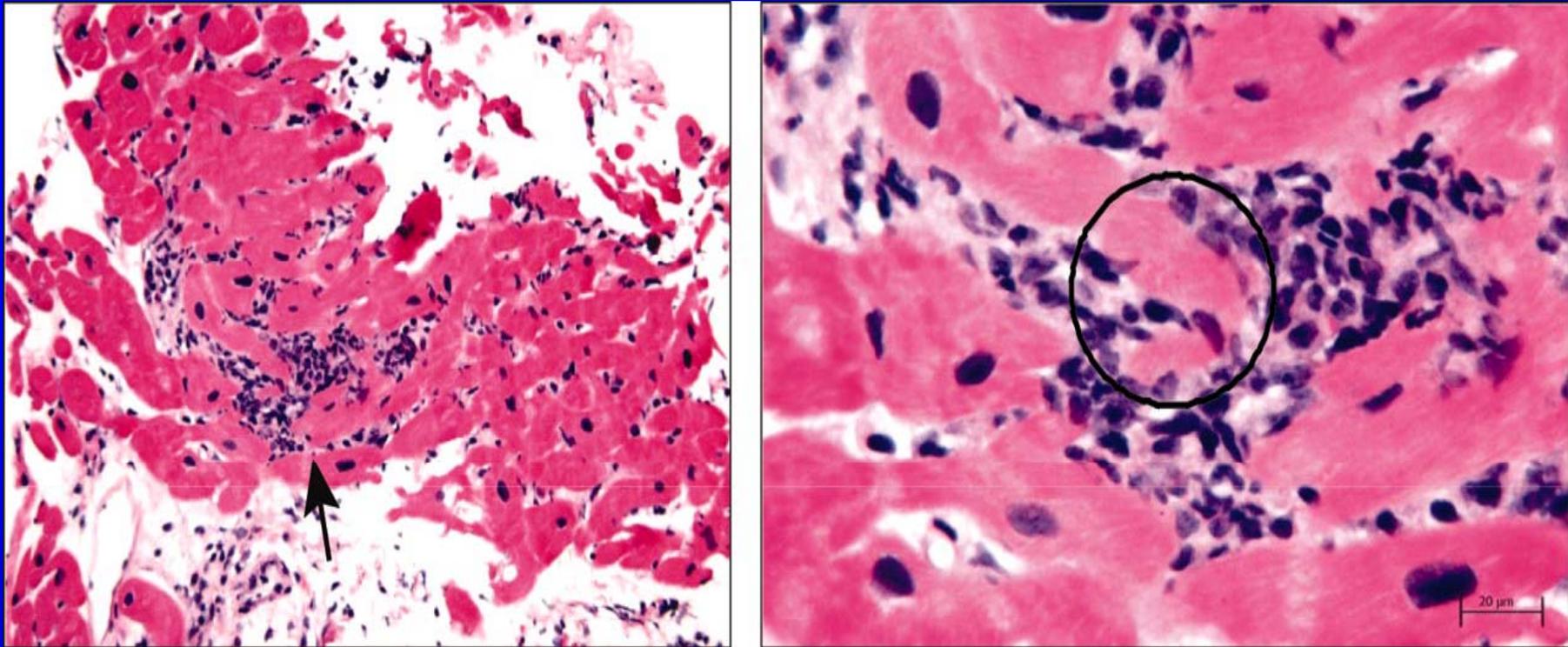


发病机制

- 病毒进入咽部大量繁殖：
 - 进入血中引起病毒血症
 - 进入心脏毛细血管，侵入心肌纤维繁殖
 - 心肌细胞肌原纤维断裂、溶解、细胞坏死。
- 病毒尤易侵犯心内膜以及心肌传导纤维。
- 急性心肌炎常出现于全身感染后数周，
病程亦可呈急性或慢性倾向。



Endomyocardial biopsy specimens



Schultz J C et al. Mayo Clin Proc. 2009;84:1001-1009



临床表现

- 可无明显症状，或轻微的全身症状和心脏症状，
 - 也有心功能不全、心脏扩大、严重心律失常、休克，甚至猝死。
1. 病毒感染史：
 - 1—3 周前有发热、流涕、腹泻等前驱症状。
 - 可能上呼吸道感染样症状很轻微而被忽略，或仅轻度疲乏感。
 - 某些病人在其他病毒感染(如肝炎、腮腺炎等)之后发病。
 2. 症状：
 - 全身不适，肌肉疼痛，关节疼痛。心脏：头晕、晕厥、气促、乏力、心悸、心前区不适、疼痛、胸闷，
 - 少数严重病人可出现血压降低或休克、昏厥、紫绀等。
 - 婴幼儿表现为高热、紫绀、心脏增大、心衰等。



临床分型

1. 暴发型：起病急骤，病势凶猛，预后不良。早期出现恶性心律失常，如高度或完全性房室传导阻滞，室性早搏呈成对、多形，反复出现短阵室性心动过速。部分出现循环衰竭：如低血压、休克，或严重心衰。
2. 心律失常型：可出现各种心律失常，尤以早搏多见。治愈后一部分病人仍可遗留心律失常达数月甚至数年之久。
3. 心脏扩大和心力衰竭型。
4. 猝死型：中青年突发的心脏骤停死亡，应考虑VMC可能性。
5. 无症状型：心肌酶学、肌钙蛋白检测，存在心肌损伤；这类病人部分因治疗不及时，病情迁延，形成慢性心肌炎、甚至扩心病。



ECG-心肌缺血改变

- 类似AMI改变
 1. S—T抬高
 2. T波倒置
 3. S—T压低
 4. 病理性Q波

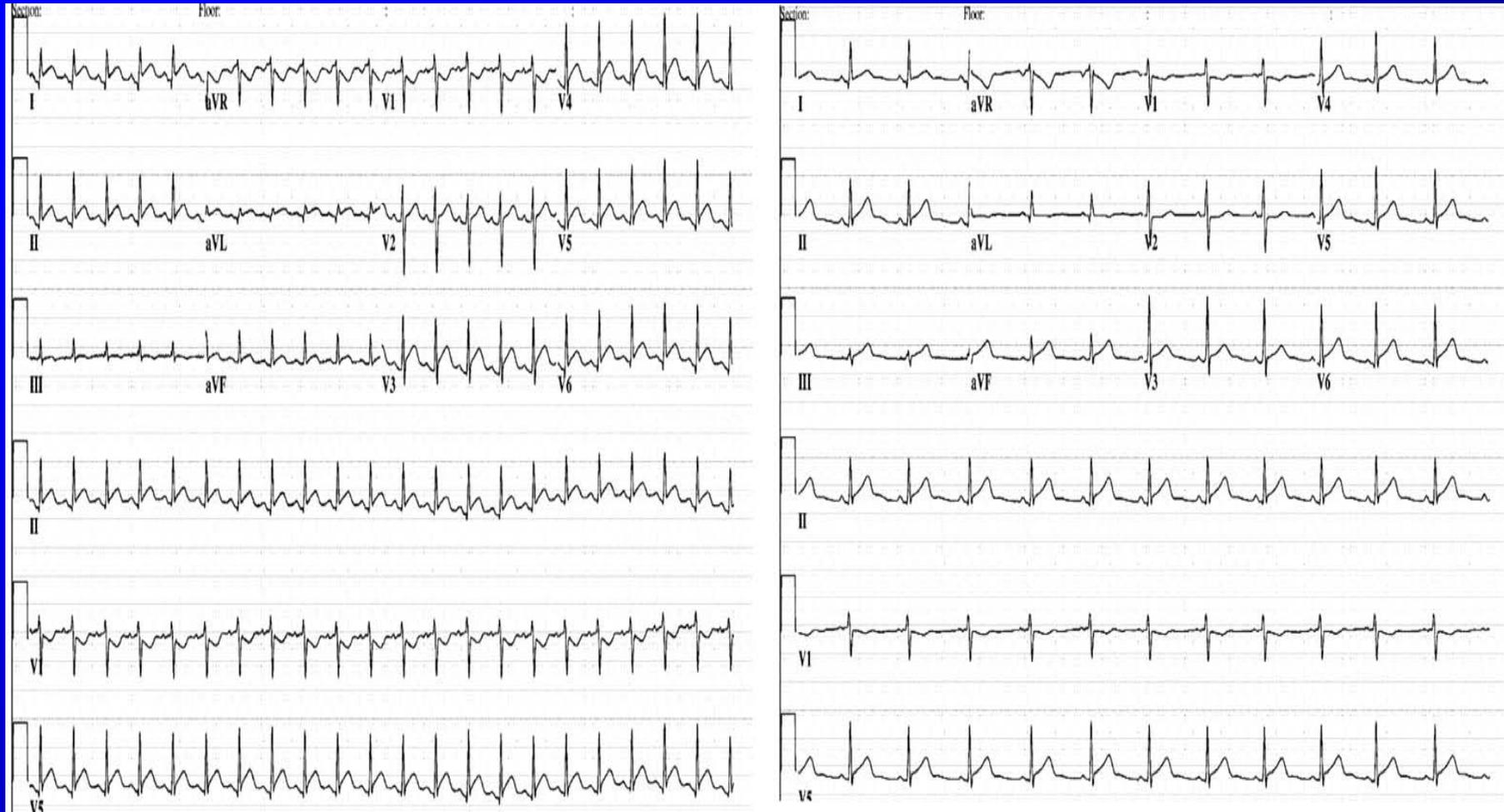
William DG et al. JACC. 1992;20:85-9



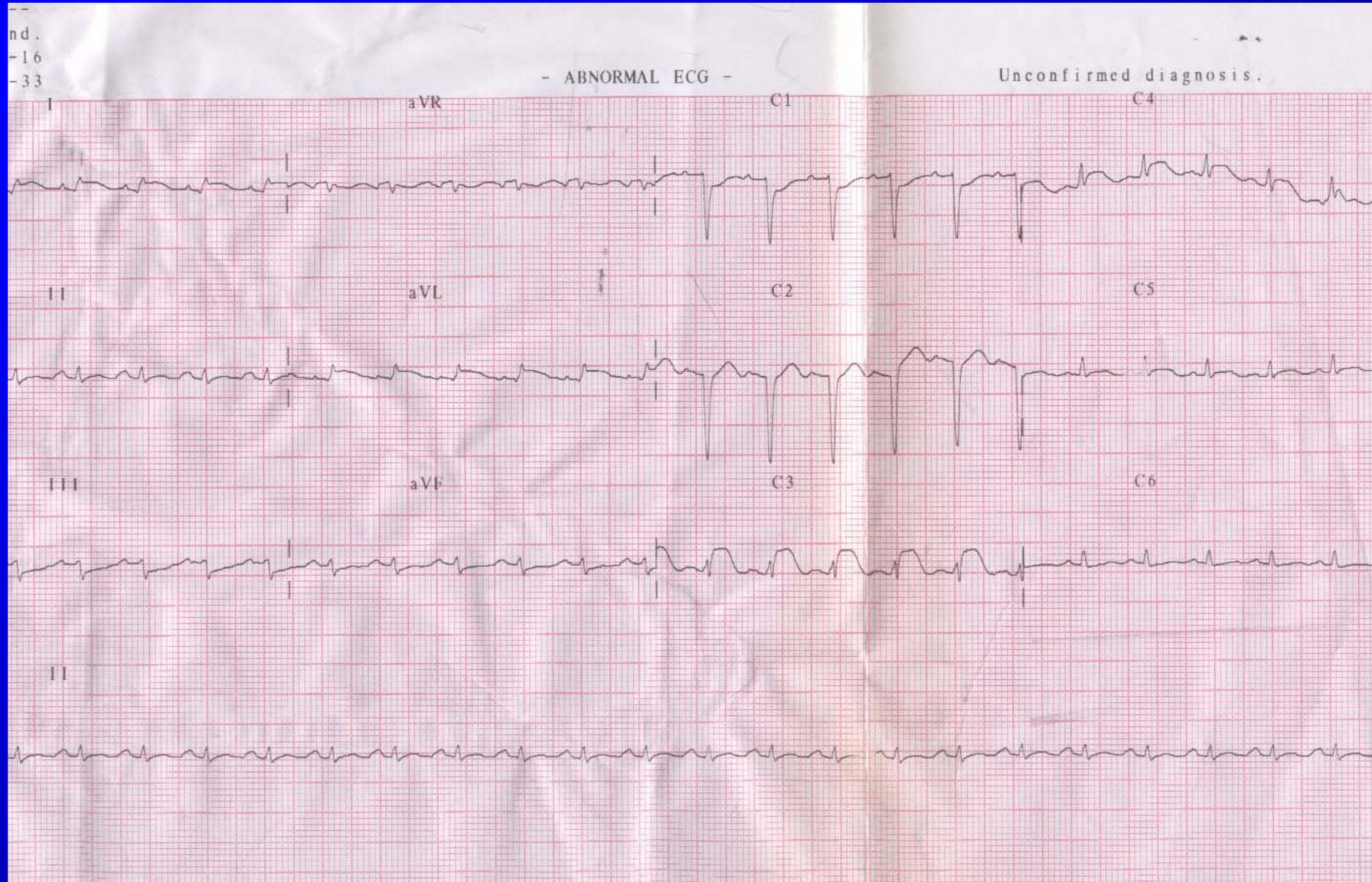
Electrocardiograms

入院时

2天后



Electrocardiograms



MRI

- 造影增强MRI在88%心肌炎患者发现异常。
- 心肌：水肿、充血、纤维化
- 灶性钆增强、对应UCG局部室壁运动异常。
- 阳性预测值71%，阴性预测值100%

Schultz J C et al. Mayo Clin Proc. 2009;84:1001-1009



临床治疗--一般治疗

- 减轻心脏负荷：

1. 休息：卧床休息是减轻心脏负荷，也是VMC急性期的重要治疗措施。过度活动增加病毒在心肌中繁殖，还可加重心肌坏死和炎症的程度。
2. 注意饮食：进食易消化及富含维生素尤其是维生素C 和高质量蛋白质的食物。
3. 加强对住院病人护理。



临床治疗--抗病毒制剂

- VMC 有病毒的持续存在现象。
 1. **利巴韦林**：早期治疗能抑制病毒复制,减轻本病急性期心肌损害,提高存活率。
 2. **干扰素**：可抑制病毒复制,抑制病毒mRNA与宿主细胞核蛋白体的结合,使蛋白质合成障碍,从而阻断病毒的繁殖,同时可抑制抗心肌抗体的产生,增强巨噬细胞的功能,减轻炎症反应和心肌损害。
 3. **病毒唑**：能抑制病毒复制,纠正免疫失控。



临床治疗--免疫抑制剂

糖皮质激素

- 激素可使严重心衰好转，高度房室传导阻滞减轻，机制：抑制心肌炎的炎症和水肿、消除变态反应、减轻毒素的作用。
- 但是激素又可抑制干扰素合成，在疾病早期，利于病毒繁殖，致病情加重，尚有争议，
- 不常规用于早期心肌炎，
用于重症病例：心源性休克、晚期重症心衰、
III° AV-B、室速。



临床治疗--免疫调节剂

1. **丙种球蛋白**：参与体液免疫和细胞免疫反应。
 - 中和抗体和病毒抗原, 抑制病毒的复制。调节免疫反应, 抑制抗体的生成, 减轻心肌炎症反应, 保护心肌细胞。
 - 大剂量通过抗病毒抗体和抗炎症作用减轻心脏损害。
 - 抑制淋巴细胞浸润, 减少炎性细胞因子释放, 抑制心肌坏死。改善心功能, 提高射血分数。
2. **细胞因子**：有研究报告VMC 早期应用细胞因子可降低感染动物病死率, 减轻心肌损害, 从而有效改善预后。



临床治疗--其他药物

- 辅酶Q10和大剂量VitC：改善心肌缺氧，清除氧自由基，营养心肌为主。
 1. 辅酶Q10对生物膜具有保护和稳定作用。
 2. 大剂量VitC可保护心肌细胞，增加心肌收缩力，增加心排量，降低毛细血管的通透性，减低心肌细胞的水肿，改善微循环，有利于心肌的修复，两者有协同作用。



临床治疗--其他药物

- **极化液(GIK)**：通过抑制循环中游离脂肪酸水平和心肌对游离脂肪酸的摄取实现其对心肌的保护作用。高剂量GIK能明显减少心肌损伤,胰岛素可促进eNOS磷酸化,增加抗凋亡信号传导途径中NO的产生。
- **黄芪**：黄芪总黄酮和黄芪总苷。具有增强机体免疫力,抗病毒,抗氧化损伤,清除氧自由基,降低脂质过氧化物含量,使心肌细胞CK减少,稳定细胞膜,能促进Na-K-ATP酶活性,使细胞内钙降低。对心肌缺血有抑制作用。

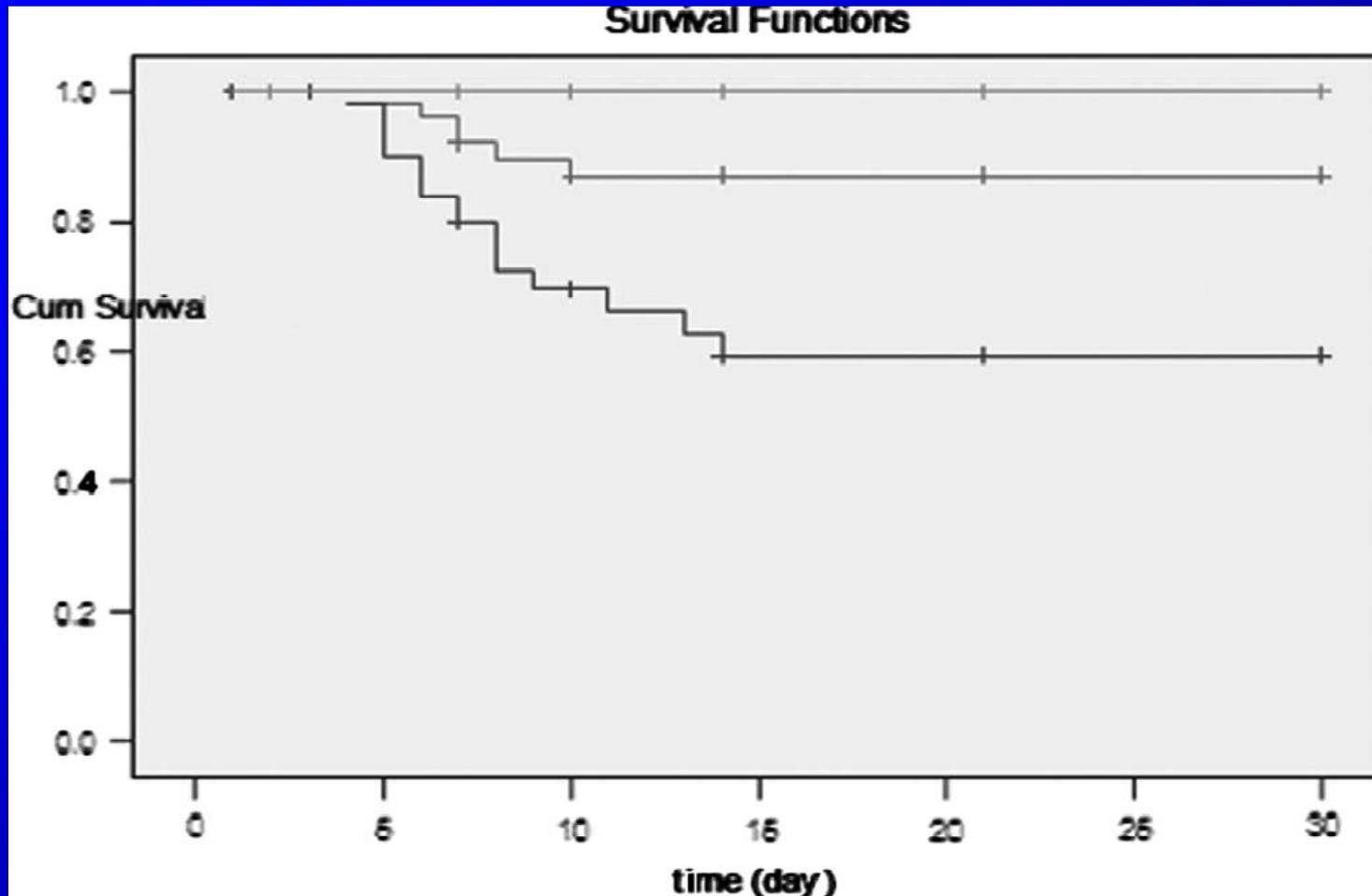


阿托伐他汀心肌保护

- 4周雄性Ba1b / C小鼠143只，随机分4组：
 - 正常对照组 (A组, n=18)
 - 病毒性心肌炎组 (B组, n=60)
 - 阿托伐他汀对照组 (C组, n=15)
 - 阿托伐他汀治疗组 (D组, n=50)
- 药物治疗：
 - 第三天给药
 - 10mg/kg/d, 2周。
 - 灌胃给药



阿托伐他汀心肌保护



- 30天累计生存率病毒性心肌炎组与阿托伐他汀治疗组小鼠分别为：59.2%、87%，
- 阿托伐他汀治疗组存活率高于病毒组(P=0.008)。

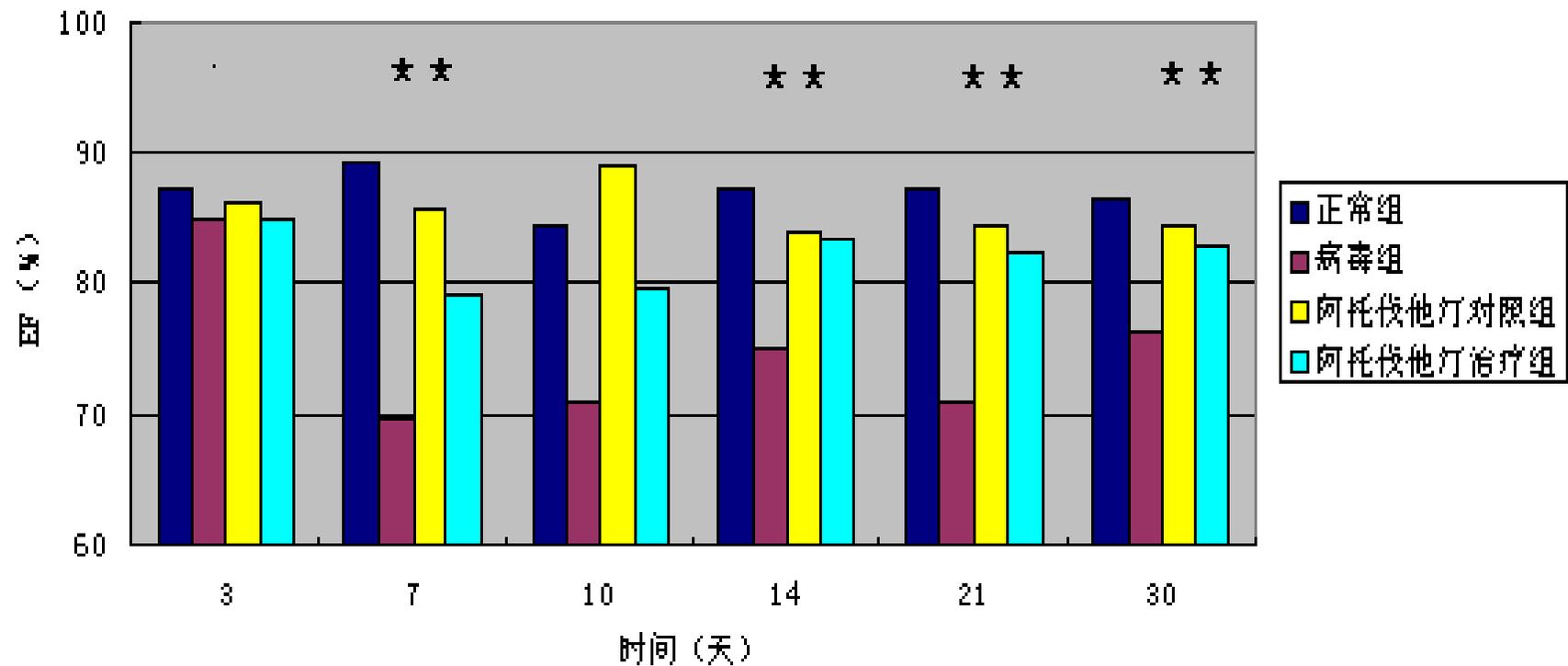
关键，王国干等； *J Cardiovasc Pharmacol* 2010, 56;540。



阿托伐他汀心肌保护

超声心动图

EF



病毒组小鼠与正常组比较:

LVEDD在第7天开始出现异常扩张。

攻毒后第7天, EF异常下降, 明显降低。

阿托伐他汀治疗组与病毒组比较:

在21, 30天时LVEDD较病毒组显著减少。

在7, 14, 21, 30天EF较病毒组明显升高
关键, 王国干等; *J Cardiovasc Pharmacol* 2010, 56;540。

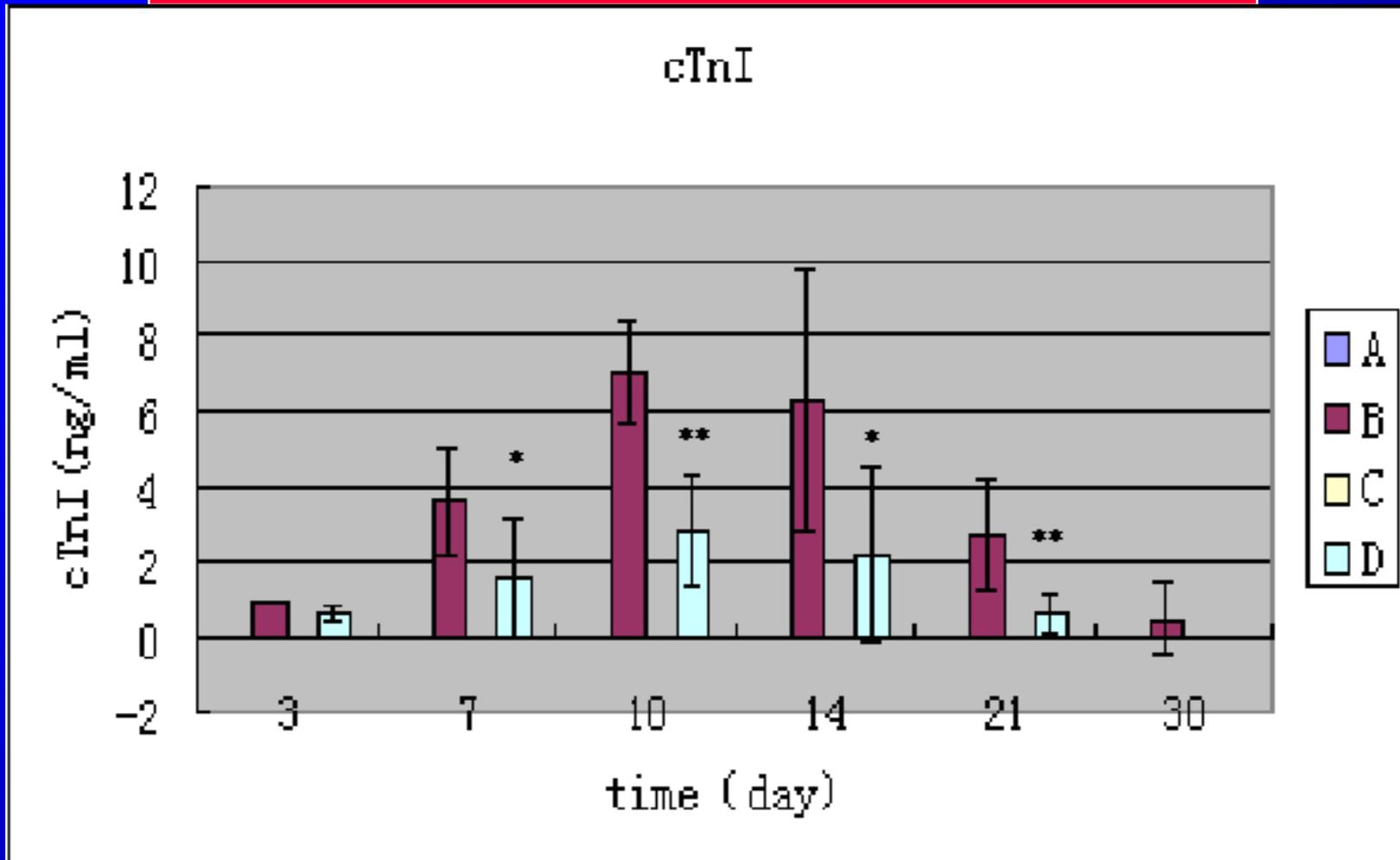


阿托伐他汀心肌保护——病理

- 病毒组：
 - 第7天心肌细胞出现肿胀，嗜酸性增强，炎性细胞浸润。
 - 第10天出现明显炎性细胞灶性浸润，胞核碎裂或消失，肌原纤维扭曲，间质细胞水肿。
 - 第14天，大量炎细胞浸润，心肌坏死病变广泛，心肌纤维断裂。
 - 第21，30天，心肌细胞坏死，肌纤维溶解吸收，可见坏死后空架和瘢痕形成。
- 阿托伐他汀治疗组：各时间点病理改变较病毒组轻。病理学积分在各个时间点比病毒组明显降低。



阿托伐他汀心肌保护——cTnI



病毒组 (B)：在第3, 7, 10, 14, 21天病毒组与正常对照组具有显著差异。

阿托伐他汀治疗组(D)：cTnI升高水平在7, 10, 14, 21天时较病毒组显著性降低

关键, 王国干等; *J Cardiovasc Pharmacol* 2010, 56;540。



阿托伐他汀心肌保护

- 阿托伐他汀能明显增加VMC小鼠的生存率。减少心肌细胞损害，减轻病理改变，提高心脏射血功能，促进病情缓解。
 - 机制：可能通过下调Fas转录及分子表达抑制心肌细胞凋亡有关。
- 证实阿托伐他汀对VMC小鼠有明显心肌保护作用。

关键, 王国干等; *J Cardiovasc Pharmacol* 2010, 56;540。



基因治疗

- 近年来RNA干扰技术成为抗病毒感染基因治疗的一种新方法，
- 利用RNA干扰技术针对病毒复制的相关基因进行靶向治疗，为病毒性心肌炎的治疗提供了一条新途径。
- 利用叶酸共轭噬菌体phi29 pRNA作为载体将人工合成的microRNAs运载到特定的细胞群，提高了治疗的靶向性和减少了由于病毒的突变逃逸导致的药物的抗药性。

Xin Ye, Decheng Yang; PLoS ONE, 2011, 6;1。



干细胞治疗

- 间充质干细胞：
 - 具有免疫调节作用，
 - 具有抗凋亡的作用。
- 最新的研究发现间充质干细胞通过免疫调节和抗凋亡（依赖NO和IFN- γ ）的作用改善CVB3病毒性心肌炎小鼠的心功能。

*S. Van Linthout; European Heart Journal
Advance Access published December 22, 2010*



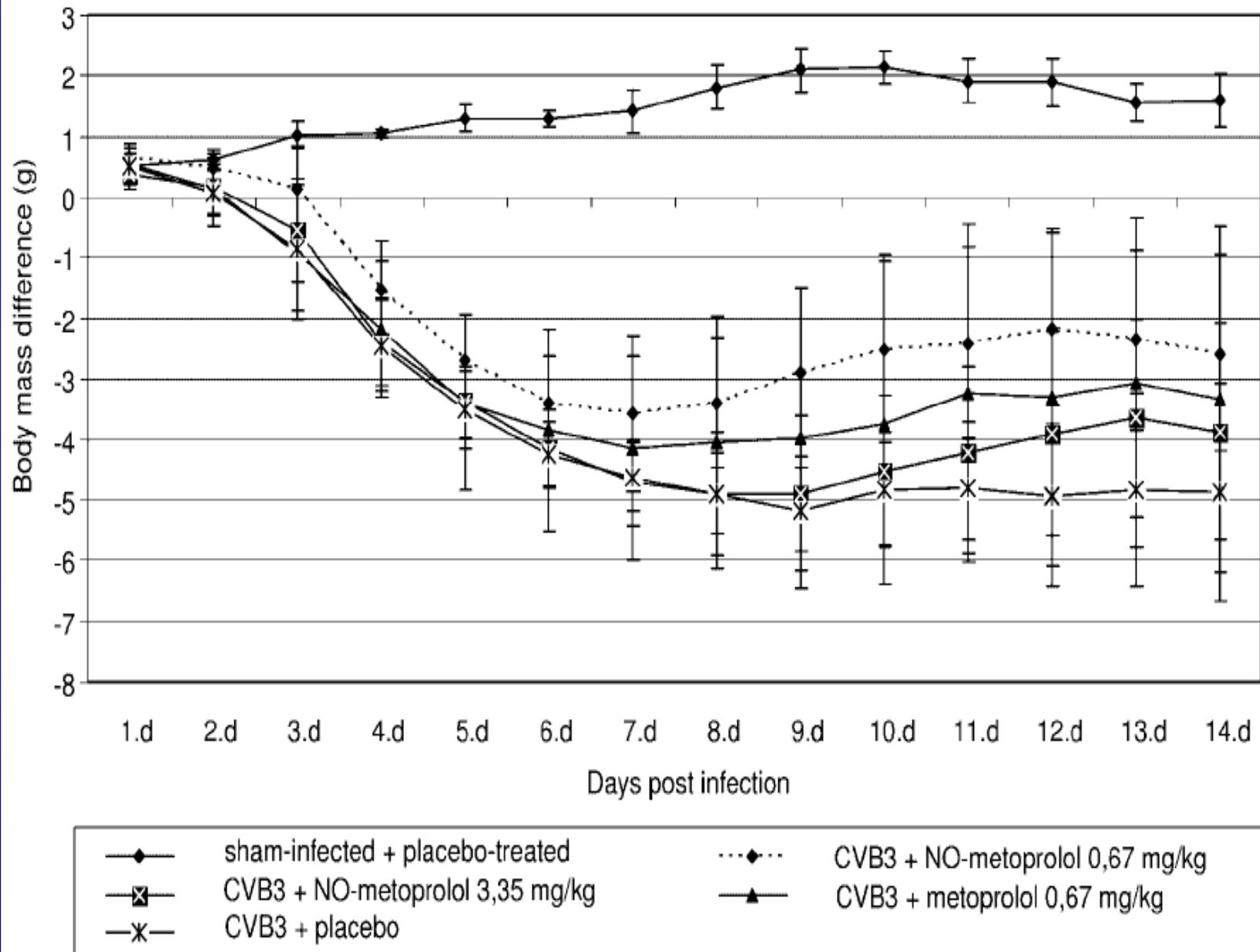
β_1 受体阻滞剂

- 病毒性心肌炎可引起肾素—血管紧张素和交感神经系统兴奋，CA分泌增多，作用心脏 β_1 受体，使心率增快、心肌收缩力增强、室壁张力增加，
- CA增加及 β 受体过分激活可诱导心肌细胞凋亡。加重心肌损害。
- 所以 β 受体阻滞剂可用于病毒性心肌炎的治疗。
- 最新研究NO-metoprolol对CVB3病毒性心肌炎小鼠的治疗作用优于美托洛尔。

Brigitte Gluck,; Journal of Medical Virology. 2010 ;82:2043



NO-metoprolol



β_1 受体阻滞剂

- 卡维地洛可通过阻断儿茶酚胺的毒性作用，保护或改善心功能。
- 卡维地洛还可通过抗氧化应激作用改善CVB3病毒性心肌炎的功能，而美托洛尔则无此功能。



重症心肌炎

1. 恶性心律失常、猝死
2. 心力衰竭
3. 心源性休克。



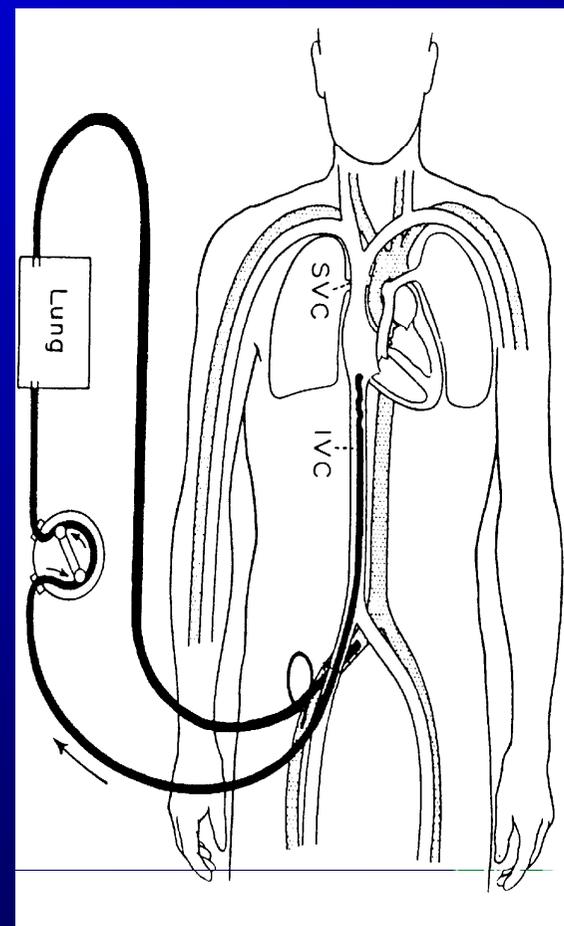
主动脉内球囊反搏--IABP

- 适应证:重症心肌炎伴左室泵衰竭、心源性休克。
- 降低室内最高压力,左心室做功上升,降低后负荷。
- 增加心源性休克时,冠状动脉血流和终末器官灌注,增加心排血量,
- 降低心率、LVEDP、LAP及心脏后负荷,降低心肌耗氧量20%~30%,
- 稳定病情、抑制病情恶化的作用。
- 辅助心脏泵的作用,使被抑制或缺血的心肌重新恢复功能。
- 对高危患者可降低病死率。



体外循环膜肺支持疗法--ECMO

- 一种持续体外生命支持疗法,可较长时间全部或部分代替心肺功能,为心脏、肺脏病变治愈及功能的恢复争取时间,具有人工心和人工肺的功能。
- 原理:一路管道将体内血液引流至储血罐,由机械泵将血泵入氧合器,经膜肺将血液氧合、排出CO₂并加温后再通过另一路管道回输体内。
- 对心脏术后的严重急性心肺功能障碍均可提供持续有效的呼吸循环支持。



ECMO

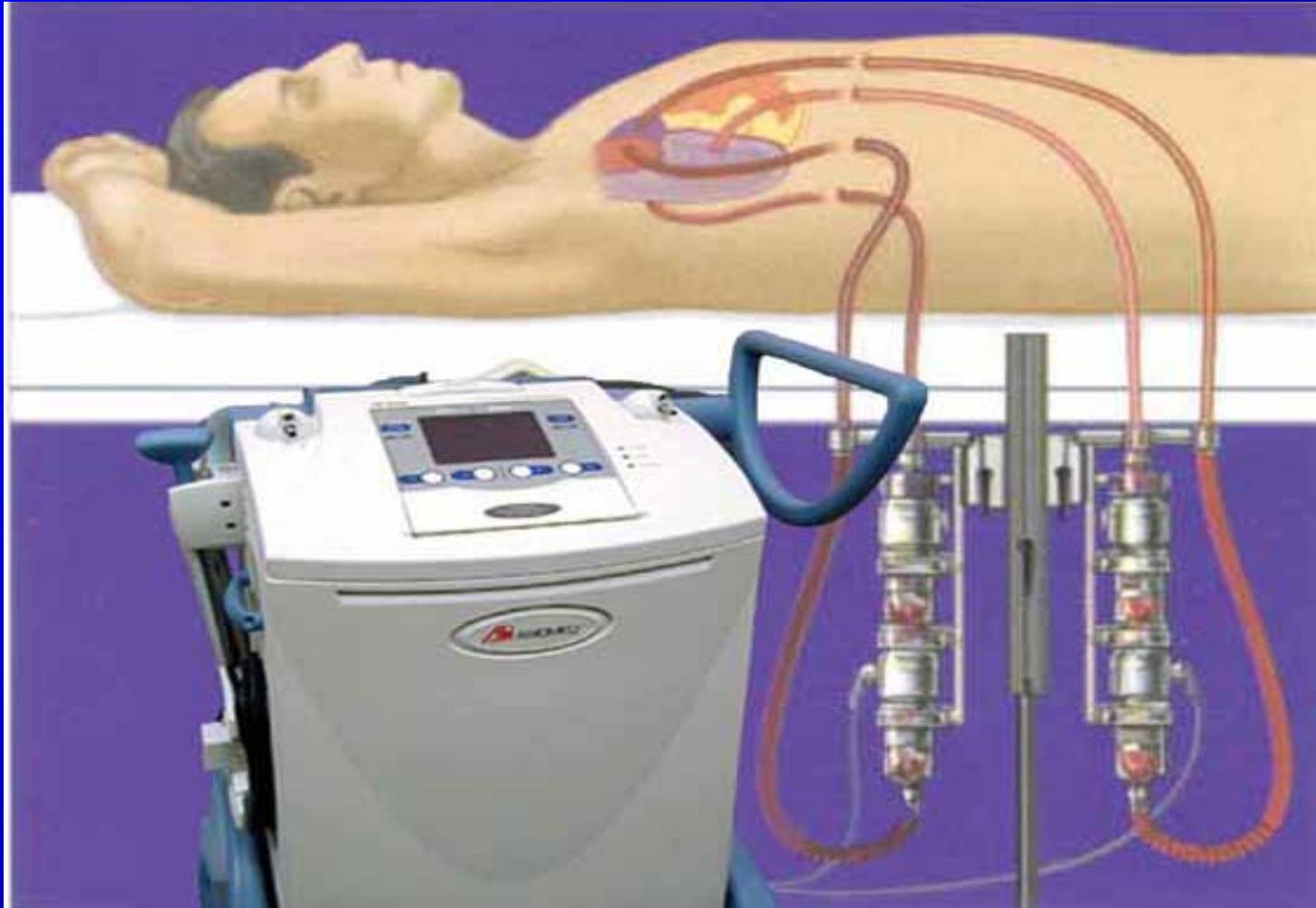


ECMO

- 治疗期间，心脏和肺得到充分的休息，而全身氧供和血流动力学处在相对稳定的状态。此时膜肺可进行有效的二氧化碳排除和氧的摄取，体外循环机使血液周而复始地在机体内流动。
- 这种呼吸和心脏的支持优越性：
 1. 有效地改善低氧血症。能将静脉血氧合为动脉血（ PaO_2 100~700mmHg）， SaO_2 98~100%），
 2. 长期支持性灌注为心肺功能恢复赢得时间。
 3. 避免长期高氧吸入所致的氧中毒。
 4. 避免了机械通气所致的气道损伤。
 5. 有效的循环支持。左心辅助或全心辅助
 6. ECMO治疗中可用人工肾对机体内环境进行可控性调节。



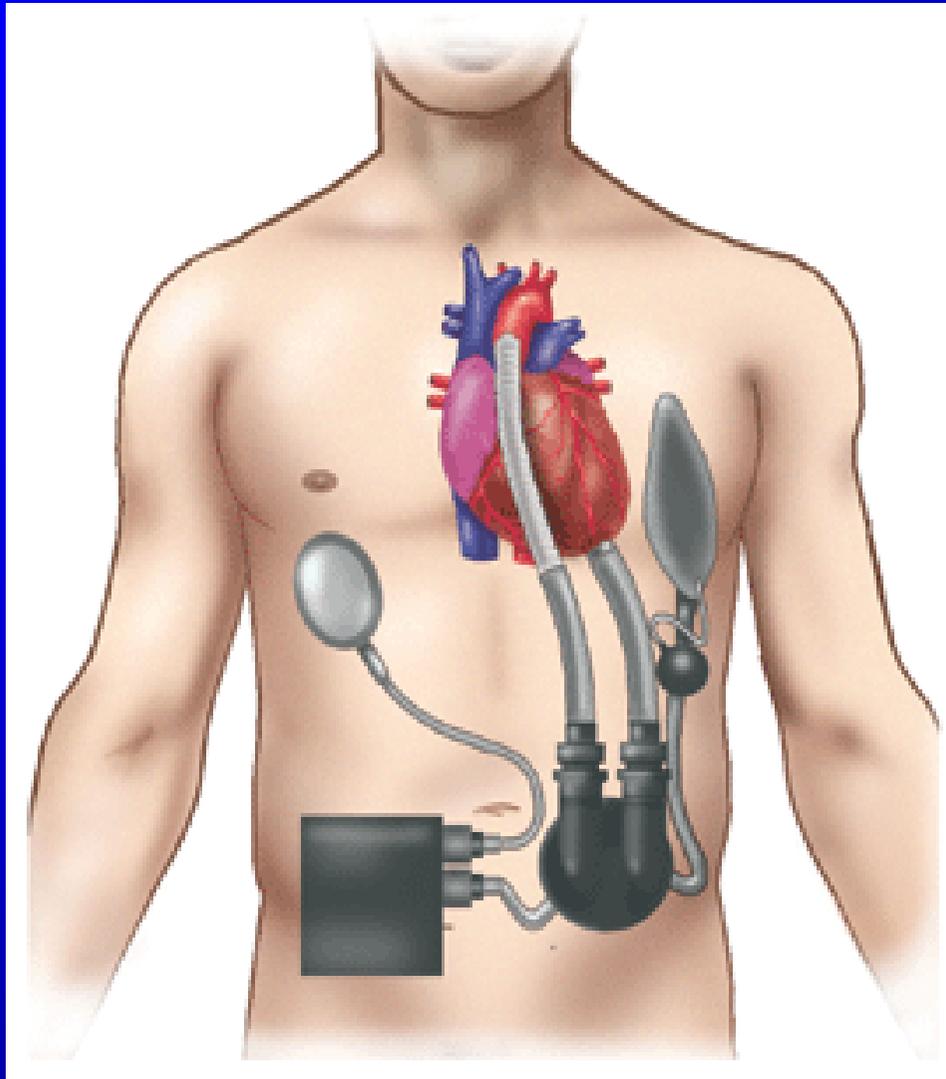
心脏辅助



The Abiomed biventricular system (BVS) 5000i



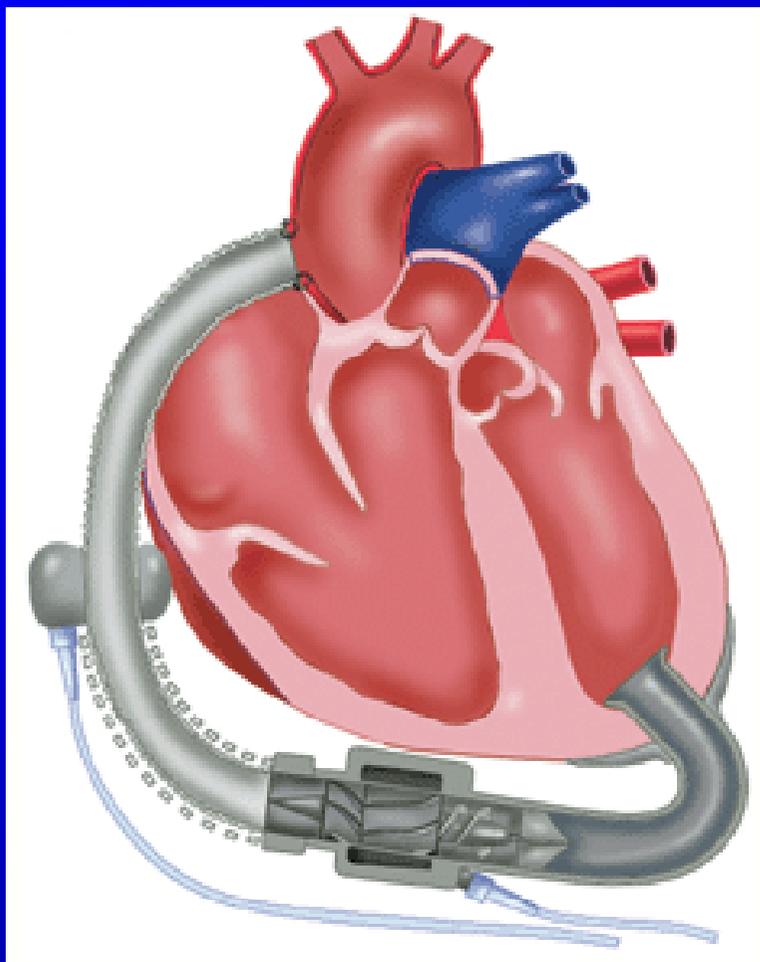
左心辅助



The Arrow LionHeart
implantable



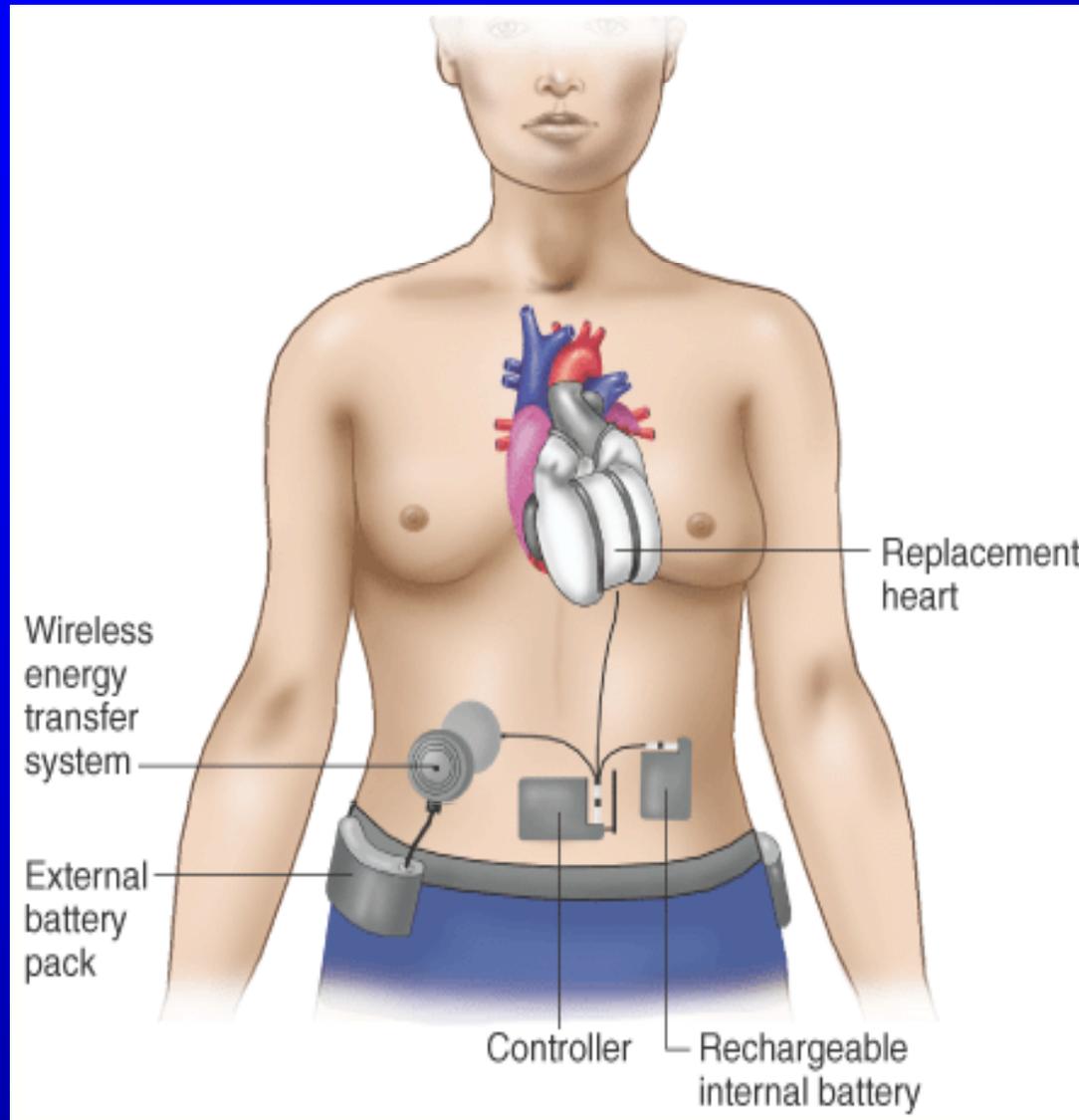
左心辅助



The MicroMed DeBakey
axial flow pump



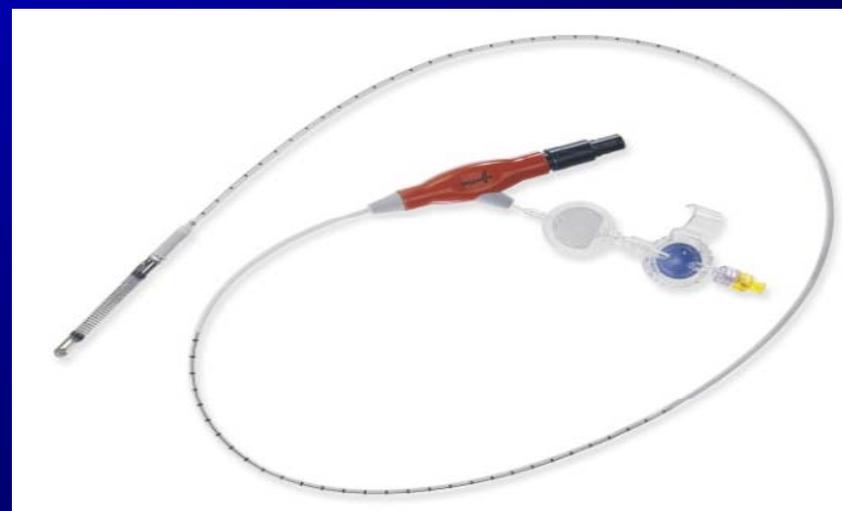
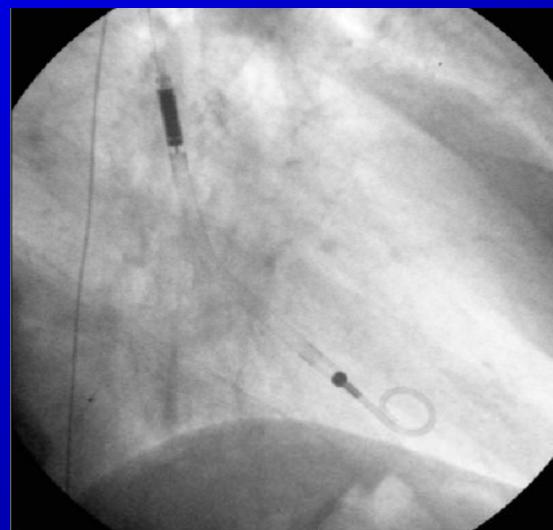
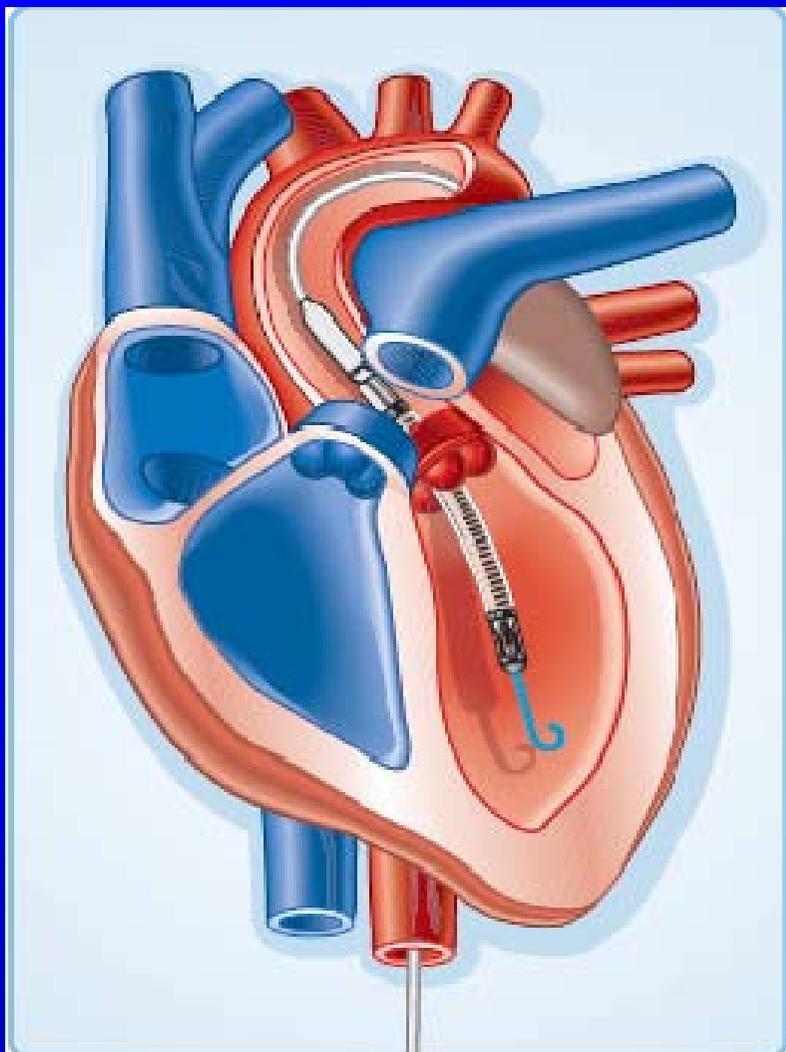
心脏辅助



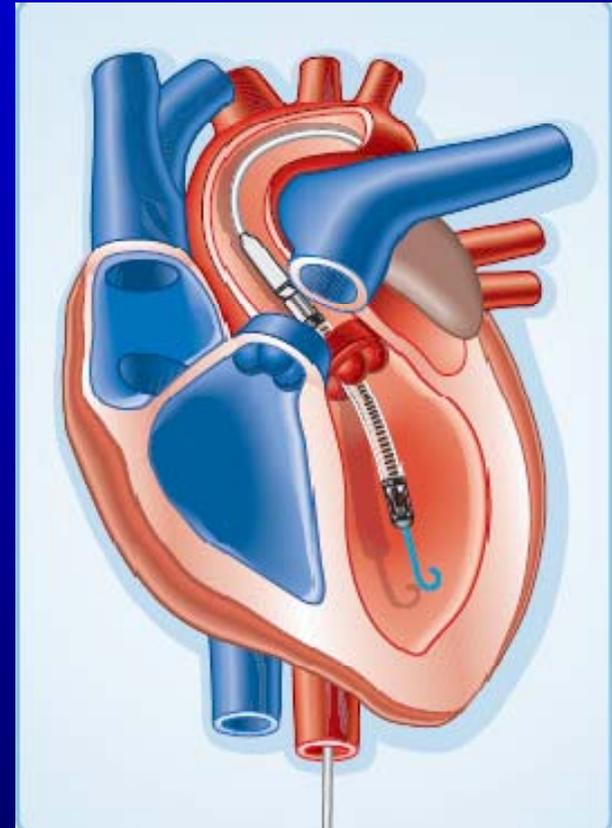
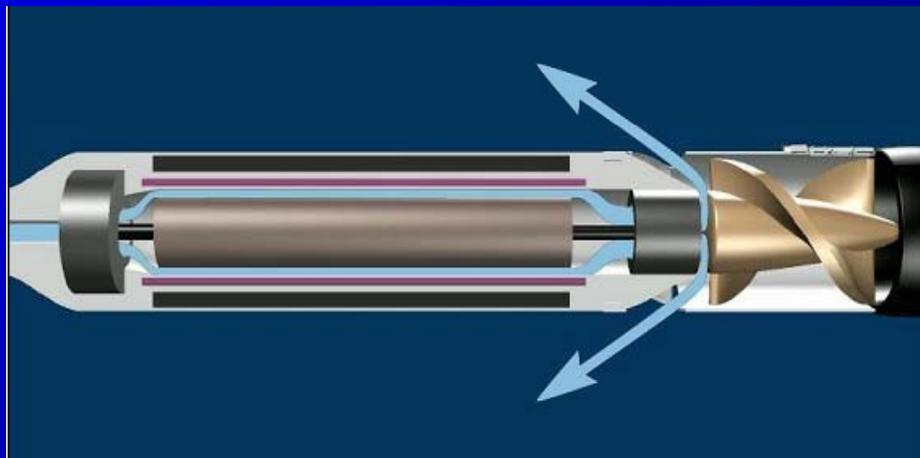
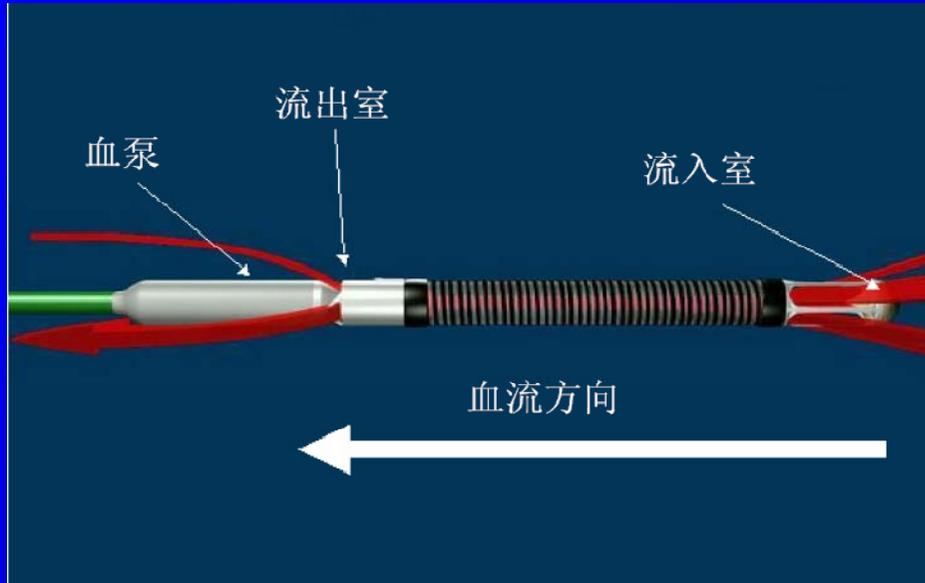
The AbioCor
total artificial heart



左心辅助-- Impella



左心辅助-- Impella



心室辅助装置

- 当心脏对极量的药物无反应时，应及时进行心室辅助装置辅助循环，应用越早，心功能完全恢复的可能性越大。
- 辅助装置作为心脏移植的替代方法



Thanks

