

病毒性心肌炎

杨英珍 主编



上海医科大学出版社

病毒性心肌炎

杨英珍 主编

作 者 (以姓氏笔画为序)

杨英珍 上海医科大学中山医院

上海市心血管病研究所

杨俊华 上海医科大学实验病理科

姜 楞 上海医科大学中山医院

上海市心血管病研究所

浦寿月 上海医科大学中山医院

上海市心血管病研究所

赵惠扬 上海医科大学中山医院

上海医科大学出版社

内 容 提 要

本书是作者根据对病毒性心肌炎的研究成果,结合有关的国内外文献编写的参考书。内容包括病毒性心肌炎的病因、发病机理、流行病学、病理学、临床表现、实验室检查、临床诊断、转归、分型、病毒性心肌炎与扩张型心肌病的关系、治疗,尤其论述了黄芪与激素对病毒性心肌炎的影响,以及实验性病毒性心肌炎的各类模型等。涉及病毒、细胞、免疫、生化、病理、电镜、心电生理、心电图、X线、超声心动图、放射性核素多门电路心血管造影及心内膜心肌活检等的叙述,有些是在分子病毒水平。适于临床医师及从事心血管病的科研人员参考。

封面设计 吴平

病毒性心肌炎

杨 英 珍 主编

上海医科大学出版社出版

上海市医学院路 138 号

邮政编码 200032

新华书店上海发行所经销

江苏句容排印厂排版

常熟市新华印刷厂印刷

开本 850×1168 1/32 印张 4.75 字数 123 000

1991 年 7 月第一版 1991 年 7 月第 1 次印刷

印数 1—4 900

ISBN 7-5627-0098-2/R·89

定价: 3.90 元

序

心肌的炎症病变称为心肌炎,有感染性和非感染性两大类。感染性心肌炎可由细菌、螺旋体、立克次体、病毒、霉菌、原虫、蠕虫等所引起。心肌炎原属不太常见的心脏病,但近年有增多的趋势。上海医科大学两个附属综合性医院内科住院病人中,50年代和60年代心肌炎分别占0.66%和1.32%,均仅列第9位,但70年代占6.69%,跃居第5位,也说明了这一点。心肌炎近年增多的原因主要是感染性心肌炎中病毒性心肌炎增多所致。病毒性心肌炎可为流行性,发生于人群中病毒感染流行之时,约5%病人心肌受累;它亦可为散发性,为散在的病毒感染中炎症累及病人心肌。目前无论在西方国家或我国,心肌炎大多数是病毒所引起,而Coxsackie B组病毒则是病毒性心肌炎中最常见的致病微生物。

然而,病毒性心肌炎的发病机理尚未完全阐明,临床上要确立诊断很不容易,治疗上也具有一定难度,需要解决的问题还很多。1978年起上海医科大学附属中山医院和上海市心血管病研究所受卫生部委托,进行了病毒性心肌炎的临床和实验研究。先后在病毒血清学检测、病毒培养、病毒性心肌炎的临床分型和随访、实验性模型的建立、发病机理的探讨、正常和感染病毒后的心肌细胞电生理以及药物疗效(包括黄芪、地塞米松等)等方面进行了系列观察,取得了一些成果。其中部分成果曾获得1988年卫生部科技进步一等奖,部分成果于1990年底通过了鉴定。杨英珍研究员根据这些成果,参考国内外有关病毒性心肌炎进展的文献,组织了有关同志一起编写了这本书。书中对病毒性心肌炎作了全面的介绍,其内容丰富,取材新颖,适于从事临床工作的内科、儿科、心脏科医生以及从事心血管病科研的同志参考。对患病毒性心肌炎的病人

及其家属也是一本引导如何正确对待本病的有益读物。故乐为作序。

陈灏珠 1991 年 1 月 20 日于
上海医科大学附属中山医院
上海市心血管病研究所

编 者 的 话

近年来,由于抗生素的广泛应用,由链球菌感染引起的风湿性心肌炎明显减少。白喉、伤寒、立克次体、原虫、霉菌、螺旋体、理化因素等虽然都可引起心肌炎,但病例更少。而由病毒感染所引起的心肌疾病却日趋增多,尤其是在发展中国家。它已成为内科领域内较常见的疾病之一。病毒性心肌炎的重要性除了在于其本身属急性疾病外,还在于其急性期后的潜在活动性,以及引起猝死与演变为心肌病的可能性,临床诊断困难,又无有效的防治措施。

有关病毒性心肌炎的发病机理,早在50年代欧美国家已进行了研究。近年来各国对病毒免疫又加深了研究,更着重于病毒性心肌炎与扩张型心肌病关系的探讨,也进行了有关这方面的防治研究。不少临床医师仍认为本病伴后遗症尤其是室性早搏的患者,是猝死和扩张型心肌病的高危患者,不惜采用各种抗心律失常药物治疗,以致产生某些严重的副作用。为此,上海医科大学中山医院、上海市心血管病研究所自1978年至今对病毒性心肌炎进行了一系列临床及实验研究,进行了病毒血清学检测、临床分型及随访。建立了二种病毒性心肌炎模型,探讨了发病机理,并在此模型及临床患者中,发现中药黄芪有明显抗病毒、保护心肌、调节免疫失控及改善心脏功能的作用。本书主要介绍了这方面的资料及国内外进展,供临床医师、研究工作者参考。其中很多研究资料得到了上海医科大学病理教研室、微生物教研室、免疫教研室、中国科学院上海生物化学研究所、上海生理研究所、上海细胞生物研究所同道的大力协作、帮助和支持,在此表示衷心的感谢。

杨英珍

目 录

第一章 病毒性心肌炎的病因·····	杨英珍(1)
第二章 病毒性心肌炎的发病机理·····	杨英珍(6)
病毒本身所致溶细胞作用·····	(6)
T 细胞介导免疫致心肌损害·····	(8)
基因及自身免疫作用·····	(13)
中和抗体、巨噬细胞及自然杀伤(NK)细胞等作用··	(16)
病毒性心肌炎的发病诱因·····	(17)
第三章 病毒性心肌炎的流行病学·····	杨英珍(19)
发病率·····	(19)
发病季节·····	(21)
发病年龄·····	(22)
性别分布·····	(22)
第四章 病毒性心肌炎的病理学·····	杨俊华(24)
心肌炎的概念·····	(24)
病毒性心肌炎·····	(27)
柯萨奇病毒性心肌炎·····	(28)
实验性柯萨奇B 病毒心肌炎·····	(29)
组织形态学改变·····	(30)
心肌细胞内酶的组织化学染色改变·····	(39)
超微结构改变·····	(41)
第五章 病毒性心肌炎的临床表现·····	杨英珍(45)
症状·····	(45)
体征·····	(46)
第六章 病毒性心肌炎的实验室检查·····	(48)

常规检测	杨英珍(48)
酶的改变	杨英珍(48)
细胞免疫测定	杨英珍(49)
体液免疫检测	杨英珍(51)
病毒学检查	杨英珍(51)
心电图改变	杨英珍(54)
X线检查	杨英珍(60)
收缩时间间期测定	杨英珍(61)
超声心动图检查	姜 楞(62)
放射性核素多门电路心血管造影	赵惠扬(64)
心内膜心肌活检	浦寿月(67)
第七章 病毒性心肌炎的诊断	杨英珍(74)
第八章 成人病毒性心肌炎的转归与分型	浦寿月(77)
上海医科大学中山医院和上海市心血管病研究	
所的资料分析	(78)
成人急性心肌炎的远期随访的文献报道	(80)
第九章 病毒性心肌炎与扩张型心肌病间的关系	杨英珍(89)
细胞免疫影响	(90)
基因及自身免疫作用	(91)
第十章 病毒性心肌炎的治疗	杨英珍(93)
减轻心脏负担、注意休息和营养	(93)
心力衰竭的治疗	(93)
心律失常的治疗	(94)
改善心肌代谢	(96)
肾上腺皮质激素的应用	(97)
调节细胞免疫功能药物	(99)
第十一章 黄芪治疗病毒性心肌炎	杨英珍(101)
黄芪对培养大鼠搏动心肌细胞感染柯萨奇 B ₂	
病毒的影响	(101)

黄芪对实验小鼠病毒性心肌炎疗效观察	(107)
黄芪在病毒性心肌炎患者中的疗效观察	(112)
第十二章 实验性病毒性心肌炎模型	杨英珍(117)
培养大鼠搏动心肌细胞感染柯萨奇B ₂ 病毒	(117)
实验性小鼠病毒性心肌炎	(118)
实验性田鼠病毒性心肌炎	(119)
实验性狒狒病毒性心肌炎	(119)
实验性豚鼠病毒性心肌炎	(120)
实验性黑猩猩和恒河猴病毒性心肌炎	(120)
实验性猪病毒性心肌炎	(120)

第一章 病毒性心肌炎的病因

很多病毒都可引起心肌炎,其中以肠道病毒包括柯萨奇A^[1,2]及B^[3~7]组病毒、埃柯(ECHO)病毒^[8,9]、灰髓炎病毒^[10]等为常见,尤其是柯萨奇B组病毒。此外,流行性感(简称流感)病毒^[11~13]、风疹病毒^[14]、流行性腮腺炎病毒^[15]、单纯疱疹病毒^[16]、登革热病毒^[17]、狂犬病病毒^[18]、淋巴脉络膜炎病毒^[19]、牛痘病毒^[20]、天花病毒^[21]、带状疱疹病毒^[22]、肝炎病毒^[23]、巨细胞病毒^[24]、Epstein-Barr(EB)病毒^[25]、腺病毒^[26]以及麻疹病毒^[27]等均能引起心肌炎(表1-1)。

柯萨奇B组病毒 是一种小核糖核酸(RNA)肠道病毒,为目前最常导致心脏疾患的一种病毒,共分6型,1~5型均能引起心脏疾患。1952年在非洲一初生婴儿中首次发现柯萨奇B(Coxsackie B)组病毒累及心脏,1957年北爱尔兰在成人中首例报道。此后,柯萨奇B组病毒性心肌炎报道逐渐增多。上海医科大学中山医院及上海市心血管病研究所自1978~1986年在急性期经双份血清柯萨奇B组病毒中和抗体检测临床确诊的393例成人病毒性心肌炎患者中,50.4%与该病毒近期感染有关。由此可见柯萨奇B组病毒在病毒性心肌炎发病中的广泛性。

柯萨奇A组病毒 也属小RNA肠道病毒。柯萨奇A(Coxsackie A)组病毒共分24型,其中柯萨奇A_{1,4,9,16,23}型有谓是婴儿心肌心包炎的病因,偶尔可累及成人。

ECHO病毒 属小RNA肠道病毒,共分34型,其中ECHO_{6,11,12,16,19,22,25}型也被发现能引起胸肌痛、心肌炎及/或心肌病。ECHO₉型病毒目前认为系柯萨奇A₂₃型,可致成人暴发

性心肌炎,引起阵发性房性心动过速和完全性房室传导阻滞。

灰髓炎病毒 亦属小 RNA 肠道病毒。Weinstein 等^[28]曾报道428例灰髓炎患者有心血管症状表现,其中25%有异常心电图改变,以ST—T改变及Ⅰ度房室传导阻滞或Q—T延长为最多见。16例死亡者中,12例有右心室扩张等心肌炎病理异常。亦有发现间质性心肌炎的报道。

流感病毒 属粘病毒,为RNA呼吸道病毒。自1889年的流感大流行以来,国外对流行期间流感病毒性心肌炎的患病率作过较多调查,但各家报道的结果悬殊,自9%~75%不等。国内上海医科大学中山医院及上海市心血管病研究所于1981年7月到8月中旬在上海市流感(甲₁型病毒)流行期间,对急性高热急诊就诊患者进行了心电图检查,并用血凝抑制试验及微量中和试验检测双份血清中流感及柯萨奇B组病毒抗体,经证实有相应病毒感染的78例患者中,心电图符合心肌炎诊断标准者,单纯流感病毒感染(甲₁型)2例,单纯柯萨奇B组病毒感染8例,双重感染3例,共13例,各组心肌炎患病率分别为13.3%、14.5%及37.5%。11例柯萨奇B组病毒性心肌炎患者的型别分布,以B₂及B₂+B₄型多见^[12]。由于我们进行这项前瞻性调查时已趋流感流行尾声,因此受累者不多,但从上反映在流感流行时仍有很多患者由于柯萨奇B组病毒感染而导致心肌炎。

疱疹病毒 属DNA病毒,包括单纯疱疹病毒,水痘一带状疱疹病毒,巨细胞病毒及EB病毒。单纯疱疹病毒分Ⅰ及Ⅱ型,Ⅰ型主要侵犯口腔、唇、脑脊髓等非生殖器部位,Ⅱ型主要侵犯泌尿生殖器。我们在培养的大鼠搏动心肌细胞感染单纯疱疹Ⅰ或Ⅱ型病毒后,均可产生心肌细胞坏死及心肌酶的释放增加,但感染后首先侵犯心肌内类内皮细胞,以后累及心肌细胞;而培养的大鼠搏动心肌细胞感染柯萨奇B病毒后,首先侵犯心肌细胞,类内皮细胞生长受到抑制,而如每日调换新鲜液体则心肌细胞仍死亡而类内皮细胞仍可继续生长而不受损害,表示此二类病毒侵犯心肌的组织

有所不同,但都可产生心肌炎。有报道单纯疱疹病毒^[18]可引起心肌心包炎。巨细胞病毒^[24]及 EB 病毒^[23]感染也均可导致心肌心包炎或心肌炎。最近有报道,在心肌炎及扩张型心肌病患者的内膜心肌活检组织切片中用巨细胞病毒(CMV)-cDNA 探针进行原位杂交,在细胞核周围、内皮细胞、细胞质或心内膜中检测到 CMV-DNA^[29]。

麻疹病毒 Degen^[27] 在 91 例死于麻疹的病例中,发现 4 例有心肌心包炎,主要为心肌间质内淋巴细胞浸润。Ross^[30] 报道 71 例麻疹患儿中,50% 以上有暂时性心电图异常,其中以 P-R 间期延长最多见,亦偶见室性心动过速及完全性房室传导阻滞。

风疹病毒 已知母亲在妊娠早期患风疹,小孩易患先天性心脏病,但亦有局灶或弥漫性心肌坏死的报道。这些病损可在宫腔内痊愈或持续到出生后。亦有致部分或完全性房室传导阻滞的报道^[31,32]。

流行性腮腺炎病毒 Gore^[33] 等报道,在 8 例致死性流行性腮腺炎患者中,1 例患有心肌炎。在一次流行性腮腺炎流行期,Rosenberg^[34] 报道 104 例中 16 例有心电图异常表现,其中以 P 波双相或倒置、ST-T 改变及 I 度房室传导阻滞为多见。Bengtsson 等^[35] 在 564 例腮腺炎患者中,发现 4.4% 有异常心电图改变,其中亦以 ST-T 改变为最多见,偶见完全性房室传导阻滞及期外收缩。

肝炎病毒 在病毒性肝炎流行时,曾在尸检中发现有心肌间质及血管周围炎症浸润伴心肌局灶性坏死及心内膜下出血。Loeffler^[36] 在 14 例致死性病毒性肝炎患者中发现 6 例有心脏扩大,特别是右心房及右心室。最多的一组报道是 1 634 例病毒性肝炎患者中 17.3% 有心电图异常,其中亦以 ST-T 异常为最常见,一般在短期内消失,但亦有持续长达 5 个月之久的^[37]。另一组 140 例肝炎的报道中^[38],44% 有心电图异常。1988 年春季上海市甲型肝炎流行时,曾有患者血中特异性甲型肝炎病毒的 IgM

阳性,并出现心电图异常,主要表现为房室传导阻滞或ST段及T波改变,提示甲型肝炎病毒确可引起心肌炎。

自心肌炎患者的心肌中分离到病毒仅极少数,已有报道的为柯萨奇B组、灰髓炎、ECHO及牛痘病毒。主要病因诊断仍依赖于血清学诊断,同时有赖于大小便、脑脊液等处分离到病毒。主要

表 1-1 与人类心肌炎有关的病毒感染

分 类	病 毒
RNA 病毒	
小核糖核酸病毒	柯萨奇 A 病毒 柯萨奇 B 病毒 埃柯(ECHO)病毒 灰髓炎病毒
粘病毒	流感甲及乙型病毒
副粘病毒	麻疹病毒 流行性腮腺炎病毒
披膜病毒	登革热病毒 黄热病病毒* 屈曲(chikunguna)病毒 风疹病毒
弹状病毒	狂犬病病毒
砂粒病毒	淋巴脉络膜性脑膜炎病毒
DNA病毒	
痘状病毒	牛痘病毒 天花病毒
疱疹病毒	带状疱疹病毒 单纯疱疹病毒 巨细胞病毒
腺病毒	EB病毒 腺病毒
RNA及DNA病毒	
未分类	肝炎病毒

*可产生心肌坏死而无炎症浸润

见于儿童,成人一般在出现心肌炎症状时从体内已分离不到病毒。目前国外基本上都用患者经心内膜心肌活检所得心肌标本进行心肌核酸(RNA)分子杂交^[39]、心肌切片原位杂交^[29,40]及超敏感的多聚酶链反应(polymerase chain reaction)^[41]检测病毒 RNA 或脱氧核糖核酸(DNA)。

第二章 病毒性心肌炎的发病机理

由于病毒性心肌炎实验动物模型和培养搏动心肌细胞感染柯萨奇 B 病毒致心肌病变模型的建立,其发病机制逐渐阐明,尤其在免疫方面的研究取得很大进展。目前至少对病毒本身及免疫反应这二方面在病毒性心肌炎的发病机制中的作用是比较明确的。

病毒本身所致溶细胞作用

在柯萨奇 B₃ 病毒感染小鼠后 3 天,心肌就产生散在坏死病灶,感染 5 ~ 7 天有明显炎症细胞浸润及心肌坏死^[42]。培养的大鼠搏动心肌细胞感染柯萨奇 B₂ 病毒后 2 ~ 5 天也出现明显心肌细胞病变(CPE),细胞变圆,团缩及停止搏动,并且心肌细胞内心肌酶包括乳酸脱氢酶(LDH)、谷草转氨酶(SGOT)的释放增高(表 2-1)^[43]。在感染病毒后 6 天,用透射电镜在感染心肌细胞的胞浆内能找到晶格状排列的病毒颗粒^[44]。柯萨奇 B₂ 病毒感染小鼠心肌细胞后 24 小时出现轻度溶细胞毒性($P > 0.05$),而感染后 72 小时⁵¹Cr 释放值明显高于正常对照组($P < 0.05$);病毒滴度在感染 72 小时后明显增高(表 2-2)^[43]。在免疫抑制的小鼠如裸鼠或去胸腺小鼠中,感染同种嗜心性柯萨奇 B₃ 病毒后,虽然心肌内炎症细胞浸润少或无,但仍可出现明显心肌坏死^[45,46],提示急性期心肌炎症与病毒直接侵犯有关。这种情况下心肌中病毒滴度一般多很高。婴幼儿急性病毒性心肌炎的发病可能与病毒关系较大,因为在婴幼儿心肌中常能分离到病毒^[47]。

表 2-1 鼠搏动心肌细胞培养感染 200TCID₅₀柯萨奇B₂病毒
不同时期内LDH、SGOT、搏动百分比及CPE改变

细胞培养 时间(h)	组 别	LDH(u/L) 平均值±标准差	SGOT (u/L) 平均值±标准差	搏动百分比 平均值±标准差	CPE
2~18	未感染	32.2±5.5~ 44.4±6.9	34.4±6.9~ 47.4±8.1		—
	感 染	35.4±7.6~ 44.4±6.9	33.0±8.3~ 52.0±8.6		—
24	未感染	43.3±7.4	46.4±6.4	100	—
	感 染	42.9±9.6	49.6±9.6	100	—
28	未感染	42.4±6.8	48.0±10.2	100	—
	感 染	44.6±8.3	50.6±11.9	100	—
42	未感染	44.4±9.1	47.9±10.3	100	—
	感 染	45.9±6.9	54.4±8.5	97.3±3.7	+
48	未感染	44.3±9.8	55.7±10.7	100	—
	感 染	56.4±8.7*	62.1±9.8	90.0±5.0	1+
66	未感染	43.9±7.5	52.9±11.5	100	—
	感 染	75.9±13.0***	75.4±12.1**	43.6±18.0	2+
72	未感染	45.6±8.8	55.6±12.6	100	—
	感 染	85.6±14.8***	81.6±11.5**	20.7±15.4	3+
96	未感染	49.7±7.9	58.4±8.4	100	—
	感 染	102.3±20.6***	90.1±15.1**	0	4+
120	未感染	46.9±9.7	66.6±13.2	100	—
	感 染	116.0±24.8***	104.0±20.2**	0	4+

CPE—: 无病变; 1+: 25%; 2+: 50%; 3+: 75%; 4+: 100%。

*未感染组对感染组 $P < 0.05$; **未感染组对感染组 $P < 0.01$; ***未感染组对感染组 $P < 0.001$ 。

表 2-2 B₂病毒感染小鼠心肌细胞不同时期的溶细胞%及病毒滴度

接种病毒 后时间	⁵¹ Cr自发释放** (%)	溶细胞**	病毒滴度***	
			上清液	细胞悬液
24h	未感染	34.9±3.7	—	—
	感 染	39.1±2.3	5.3±0.21	2.1±0.55 2.5±0.61
72h	未感染	47.5±7.6	—	—
	感 染	62.0±8.7****	30.2±15.3	2.5±0.74 3.4±0.43

* 100TCID₅₀; **2次实验(4孔/组); ***log TCID₅₀(4次实验, 3孔/组); ****感染与未感染相比; $P < 0.05$ 。

病毒感染机体后所致病变主要靠机体细胞膜的受体, 已知柯

萨奇 B 组病毒的受体为 50 000D 的糖蛋白, 其中 B₃ 型的受体定位在人的第 19 号染色体上。当然, 细胞上存在着某一病毒的受体是否一定会造成该细胞的感染还决定其他一些因素。如人红细胞和 C₆ 神经胶质瘤细胞株均含有脑心肌炎(EMC)病毒的受体, 但该病毒在这两类细胞中均不能增殖, 这是由于细胞缺乏翻译该病毒信息的能力^[48]。而柯萨奇 B 组在人或大鼠、小鼠心肌细胞既有该病毒的受体又能翻译该病毒信息而致病毒增殖、细胞病变。在病毒性心肌炎及扩张型心肌病后期仍可在心肌中检得病毒 RNA^[39,40]。

T 细胞介导免疫致心肌损害

Woodruff^[49]在 1974 年报道小鼠感染柯萨奇 B₃ 病毒前 3 天, 先腹腔接种 0.5ml 抗胸腺细胞抗血清 (ATS), 在感染后 7 天, 心肌内炎症细胞浸润及心肌坏死灶较先用正常兔血清同样处理者为轻。又 BALB/c 小鼠在柯萨奇 B₃ 病毒感染前作胸腺切除术, 并用致死量 X 线照射后与以骨髓细胞, 则心肌病变也较同样处理而与以骨髓细胞+胸腺细胞为轻。同样, 在 BALB/c 裸鼠感染柯萨奇 B₃ 病毒 6~7 天后, 由于无成熟 T 细胞功能, 心肌无病变或病变很轻微^[50,51]。又如 BALB/c 裸鼠先接受正常 BALB/c 小鼠的脾细胞后 2 周接种脑心肌炎 (EMC) 病毒也能产生严重心肌病变^[52]。上述资料显示 T 细胞在柯萨奇 B 组病毒或脑心肌炎病毒感染后对心肌的单核细胞浸润及心肌坏死起有重要作用。此作用可能与 T 细胞促进巨噬细胞积聚而损害心肌纤维或心脏功能; T 细胞产生抗体依赖及细胞介导的细胞毒 (ADCC) 中的抗体生成所必需, 或由抗体补体溶解肌纤维所必需, 亦可能由细胞毒性 T 细胞直接损害心肌^[53]。

Wong 等^[54]在培养搏动小鼠心肌细胞感染柯萨奇 B₃ 病毒后 21 小时内无细胞毒产生, 而在感染病毒后 3 小时加入柯萨奇 B₃ 病