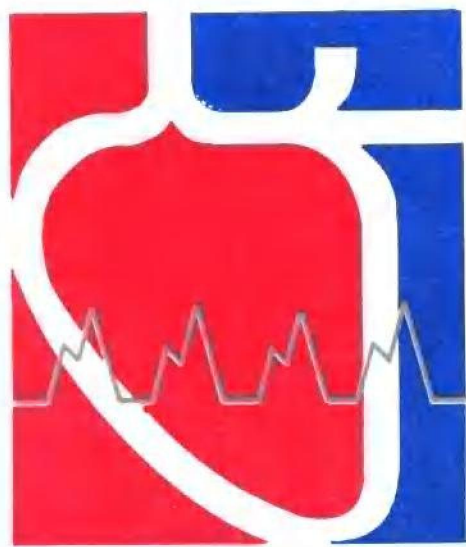


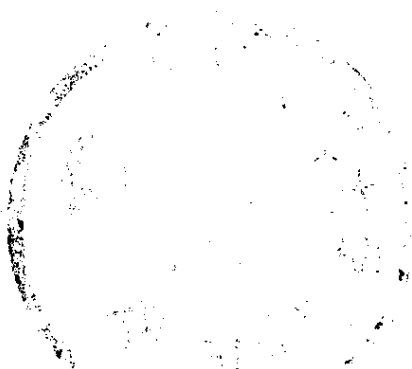
小儿病毒性心肌炎

主编 李家宜 孙国贤

黑龙江科学技术出版社



Y583.18



小儿病毒性心肌炎

主编 李家宜 孙国贤



A0281893

281893

(黑)新登字第2号

责任编辑:常虹
封面设计:刘连生
版式设计:王莉

小儿病毒性心肌炎

主编 李家宜 孙国贤

黑龙江科学技术出版社出版

(哈尔滨市南岗区建设街41号)

哈尔滨工业大学印刷厂印刷

黑龙江省新华书店发行

787×1092毫米大32开本 12.125印张 250千字

1993年12月第1版·1993年12月第1次印刷

印数:1—4000册

定价:10.80元

ISBN 7-5388-2198-8/R·287

主 编 李家宜 孙国贤

编著者 (按姓氏笔画为序)

马云龙	马官福	王慧瑛	刘哲伟
孙国贤	吕 薇	李 竞	李家宜
杜忠东	杜晓娟	吴铁吉	张 霆
陈 虹	林久治	林树明	罗玉茹
於长华	赵锦铭	姜 琳	袁丽娟
袁新宇	聂 明	秦柔嘉	曹根福
崔小岱	郭行平	韩玉龙	熊永强

内 容 提 要

“小儿病毒性心肌炎”是首都儿科研究所李家宜、孙国贤教授牵头承担卫生部下达的一项历时 15 年的研究课题。《小儿病毒性心肌炎》一书是国内迄今为止最系统的研究成果的总结。他们经 9 省市大量病例调查，确定了我国急性心肌炎的主要病原是柯萨奇 B 组病毒、腺病毒和埃柯病毒等。通过分子生物学、细胞模型和动物模型的工作，搞清了病毒感染心肌的机理和过程。在实验研究与临床密切结合的基础上，阐明了病毒性心肌炎的发病机理；总结出一套可靠的早期诊断方法；确定了以大剂量维生素 C 静脉注射为主的综合治疗措施。首都儿科研究所将此诊断和治疗手段用于临床后，使儿童病毒性心肌炎的病死率由 7% 降至 0.65%，患儿病程迁延病例由 17% 降至 4.9%。其诊断标准已被全国推广使用。

本书是近年来国内外对小儿病毒性心肌炎阐述较全面、系统，主要内容达国际先进水平的专著。尤其作者历时 15 年的基础与临床的研究成果和经验是在其他书本上所找不到的；是病毒性心肌炎临床、科研和教学工作者不可多得的参考书。

序

病毒性心肌炎多发生于小儿。临床表现多种多样，轻重悬殊。轻者可无特异症状，常被忽略，因此有时迁延数年，甚至成为不治之症；重者可暴发急性充血性心力衰竭、心源性休克或严重的心律紊乱而致猝死。国外的教科书对本病的描述不详，缺乏明确的诊断标准和有效的治疗方法。

1977年卫生部将本病作为科研重点项目下达首都儿科研究所。15年来，在李家宜和孙国贤两位教授的带领下，该所有关专业人员对本病系统地进行了病原学、流行病学、发病机理、临床和实验室诊断、维生素C治疗方案及其疗效机制的综合研究，取得了显著成果。诊断标准已在全国推广。急性期以维生素C为主的治疗方法的应用大大地降低了本病的病死率，缩短了病程，减少了迁延病例。

首都儿科研究所从分子水平、细胞水平、动物实验及临床方面进行的研究，基础与临床紧密结合，是国内外对此病最大的系列研究，相当部分为国内外首次，主要内容达到国际先进水平。1991年荣获北京市科技进步一等奖；1992年荣获卫生部科学技术进步二等奖。

本书全部由首都儿科研究所从事这项科研工作的人员编写，以该所的研究成果为主，结合国内外的有关资料，内容全面系统，基础理论科学性强，临床诊治实用性大，是广大儿科工作者、心脏病专业人员和心肌炎研究工作者宝贵的参考书，必将对小儿病毒性心肌炎的防治起到重要的推动作用。

周华康

1993年12月

前 言

1956年首次由荷兰和南非发表文章证实了病毒性心肌炎病原的存在。此后欧美国家开始对其病原学和发病机理进行了研究，但是由于种种原因进展比较缓慢，至今国际上对其诊断和治疗尚未得到很好的解决办法。我国70年代以来发病逐渐增多。为了解决本病对小儿的危害，中央卫生部1977年以“小儿病毒性心肌炎的病原学、流行病学、诊断和中西医结合防治”课题作为重点科研项目，下达到首都儿科研究所的前身——中国医学科学院儿科研究所。15年来我们对本病进行了系统的研究。我们首先牵头制订了本病的诊断标准，又组织成立了9省市小儿心肌炎协作组，包括北京、上海、福建、广东、云南、湖北、甘肃、陕西和黑龙江的104个儿科单位和主要综合医院儿科，并对诊断标准略作修改。于1978年7月至1980年6月进行了发病调查。其中7省市（北京、上海、福建、广东、云南、湖北、甘肃）进行了病毒病原学检查。此后7省市又对85例病毒学阳性病例进行了平均8年的随访。

我们在对本病进行深入研究的过程中，除得到卫生部的资助外，又获国家自然科学基金的资助。自80年代起对发病机理进行了系统研究。在建立了小鼠急性病毒性心肌炎的动物模型和细胞模型的基础上，开展了免疫电镜和分子生物学等技术，对病毒、细胞毒T淋巴细胞和脂质过氧化机制共同致损心肌的作用机理作了进一步的阐明。获得了对临床诊断和治疗有重要参考价值的结果。临床方面对多种实验诊断指标及其变化规律进行了研究。包

括心电图、心电图运动试验、频谱心电图、超声心动图、左心功能、心肌酶学、抗心肌抗体、临床免疫学及电生理检查等，因此提高了诊断水平，有利于对本病的早期诊断和早期治疗。另外，在 Vit. C 静脉注射使疗效明显提高的基础上，临床和基础密切结合进行了疗愈机制的研究，包括细胞实验、动物实验和临床研究，都充分地证明了 Vit. C 治疗是通过清除自由基、降低脂质过氧化损伤而起作用的。

此次应黑龙江科学技术出版社之邀，我们将过去的工作全面总结并结合近年来国内外的进展，编写成册，供病毒性心肌炎临床、科研和教学工作者参考。内容包括病毒病原学、发病机理、病理学、流行病学、临床诊断和鉴别诊断、治疗、预后和预防等。

由于我们能力和水平所限，时间亦略为仓促，书中错误之处在所难免，还望前辈和同道们多加批评、指正。

本书在编写过程中，得到了首都儿科研究所领导和所有职能科室的支持及专业组所有成员的齐心协助，特致以衷心的感谢。

李家宜 孙国贤

1993 年 12 月

目 录

第一章 病毒病原学	(1)
第一节 概述.....	(1)
第二节 引起心肌炎的病毒.....	(2)
第三节 实验室诊断	(11)
第二章 发病机理	(21)
第一节 概述	(21)
第二节 小鼠病毒性心肌炎模型	(24)
第三节 感染鼠脏器病毒核酸分布	(34)
第四节 病毒致损小鼠心肌细胞机理	(45)
第五节 细胞毒 T 淋巴细胞致损小鼠 心肌细胞的机理	(59)
第六节 脂质过氧化物致损小鼠心肌细胞机理	(68)
第七节 单克隆抗体阻断病毒感染引起的小鼠 心肌细胞损伤	(74)
第八节 自身免疫致损心肌	(80)
第三章 病理学	(96)
第一节 概述	(96)
第二节 小儿心肌炎的分类	(97)
第三节 心内膜心肌活检病理改变	(99)
第四节 小儿病毒性心肌炎.....	(100)
第五节 病毒性心肌炎伴随的全身改变.....	(118)
第四章 流行病学	(131)

第五章 临床表现	(137)
第一节 概述.....	(137)
第二节 症候学.....	(139)
第三节 实验室检查.....	(155)
第六章 诊断与鉴别诊断	(266)
第一节 诊断标准.....	(266)
第二节 鉴别诊断.....	(274)
第七章 治疗	(290)
第一节 概述.....	(290)
第二节 减轻心脏负荷.....	(293)
第三节 针对心肌的治疗.....	(295)
第四节 心肌心包炎的治疗.....	(304)
第五节 控制心力衰竭 (心衰)	(306)
第六节 抗心源性休克.....	(312)
第七节 纠正心律失常.....	(316)
第八节 中医辨证论治.....	(328)
第九节 对症治疗.....	(334)
第十节 Vit. C 的疗愈机制	(336)
第八章 长期随诊及预后	(357)
第一节 长期随诊.....	(357)
第二节 预后.....	(361)
第九章 预防	(367)
第一节 平时保健措施.....	(367)
第二节 病后预防迁延和复发.....	(374)

第一章 病毒病原学

第一节 概 述

病毒性心肌炎 (Viral Myocarditis) 是指病毒感染引起心肌细胞的变性坏死和间质炎细胞浸润及纤维渗出的过程。病毒感染时, 病毒不仅局限于引起心肌细胞的变性和坏死, 也常可引起心内膜、心包的炎性改变, 以及其他脏器的炎性改变。因此患病毒性心肌炎时, 同时可以存在着心包炎 (Pericarditis)、心肌心包炎 (Myopericarditis), 甚至全心炎 (Pancarditis) 等。

病毒性心肌炎的确立时间不过 30 余年。1956 年 Javett 等首次报道南非约翰内斯堡某产院由柯萨奇 B₃ 病毒 (Coxsackievirus Group B type 3, CVB₃) 引起 10 名婴儿心肌炎流行。同年在荷兰从 4 例心肌炎死亡患者的心肌标本中查到 CVB₄。1957 年 Fletcher 等报道了北爱尔兰 1 例 CVB₄ 引起成人急性心肌炎和心包炎。1959 年 Null 等报道 CVB₅ 引起成人心肌炎。其后世界各地陆续有报道。近 10~20 年来病毒性心肌炎颇为常见, 发病率有增高趋势。有人认为它已成为继冠心病、慢性风湿性瓣膜病后占内科住院心血管疾病的第 3 位。从现有资料表明, 有 20 余种病毒可以引起病毒性心肌炎 (见表 1-1)。不同病毒感染引起心肌炎机率不一, 其中以肠道病毒和呼吸道病毒常见, 尤其是 CVB_{1~6} 型病毒更多见。

表 1—1

能引起人心肌炎的病毒与分类

分 类	病 毒
RNA 病毒 1. 肠道病毒	柯萨奇病毒 A. B 艾柯病毒 脊髓灰质炎病毒 I. II
2. 鼻病毒	鼻病毒
3. 正粘病毒	流感病毒 A. B
4. 副粘病毒	腮腺炎病毒 麻疹病毒 副流感病毒 合胞病毒
5. 披膜病毒	基孔肯亚病毒 登革热病毒 黄热病病毒 出血热病毒 风疹病毒
6. 弹状病毒	狂犬病病毒
7. 沙粒病毒	淋巴细胞脉络丛脑膜炎病毒 (LCMV)
DNA 病毒 1. 腺病毒	腺病毒
2. 疱疹病毒	单纯疱疹病毒 1. 2 型 水痘一带状疱疹病毒 巨细胞病毒 EB 病毒
3. 痘类病毒	天花病毒 牛痘病毒
未分类	肝炎病毒

第二节 引起心肌炎的病毒

一、柯萨奇病毒

柯萨奇病毒 (Coxsackievirus) 是 1948 年 Delldorf 和 Sichler 从纽约 Coxsackie 镇临床诊断为脊髓灰质炎患者粪便中分离出的一组病毒。它属小 RNA 病毒科肠道病毒属。病毒颗粒为裸体二十

面体、立方对称、球形、直径为 20~30nm，病毒由核酸和蛋白质组成。该病毒对外环境、pH 及一般有机消毒剂如乙醚、氯仿、70% 酒精等有强抵抗力。迄今为止柯萨奇病毒有 30 个血清型。根据这组病毒对乳鼠致病特点不同及对细胞敏感性不一，将病毒分成 A 和 B 组。A 组病毒 24 个血清型（其中 23 型同 ECHO9 型病毒），B 组病毒有 6 个血清型。

A 组病毒引起 1 日龄乳鼠松弛性麻痹，麻痹发生后呼吸变弱、浅，12~24 小时内死亡。有的引起肢体麻痹、毛松、全身麻痹。组织学显示：随意肌广泛受损，呈水肿、淀粉样变性、局部坏死、炎细胞浸润等。当鼠龄超过 24 小时后，对病毒敏感性下降。A 组病毒多数型别毒株不能在一般细胞上生长，近来有报道 A 组病毒可以在 RD 细胞上生长。

B 组病毒引起乳鼠全身虚弱、震颤、肌肉痉挛性麻痹，死前有呼吸困难、青紫，可在 48 小时内死亡。存活的小鼠可显示发育障碍和一时性共济失调。脑内注射发生脑软化伴有囊肿。肉眼可见肩胛间脂肪肿胀，灰白的局部透明区。有的还可发生胰腺炎。组织学显示：随意肌局灶性坏死、炎细胞浸润、脂肪组织变性坏死等。A 组病毒不引起此病变。当鼠龄超过 48 小时则对病毒敏感性大大下降。B 组病毒可在多种细胞上生长，并引起细胞病理改变。基于上述特点，分离柯萨奇 A 组病毒以乳鼠最合适，分离 B 组病毒以细胞培养法最好。

自 1956 年 Javett 等报道 CVB₃ 引起婴儿心肌炎流行后，相继其他学者也报道 CVB 引起心肌炎。1964 年 Tiller 等报道 CVA₉ 引起成年鼠心肌炎，CVA、CVB 引起心肌炎的报道日益增多。迄今已知 CVA 组病毒中 1、2、4、5、8、9、16、23 型等可引起心肌炎，以 4、9 和 16 型重要。CVB 组病毒中 1~6 型都可引起心肌炎，有人认为在确诊病毒性心肌炎的病例中间，约有半数病例是 CVB 引起的。不同作者报道也不相同（见表 1-2）。这与病例选

表 1—2 急性心肌、心包炎患者中 CV 病毒感染的比例

报道者	病 例	CV 阳性
Johson 等, 1961	34 心包炎 (散发)	1 (3%)
MiddTelon 和 Grist, 1965	20 心肌心包炎 (散发)	5 (25%)
Bennett, 1966	12 心包炎 (流行)	6 (50%)
Helin 等, 1968	18 心肌心包炎 (流行)	14 (78%)
Berkovich 等, 1968	12 心肌炎 (儿童)	6 (50%)
Sainani 等, 1968	57 心肌心包炎 (成人)	22 (39%)
Koontz 和 Ray, 1971	45 心肌心包炎 (成人)	10 (44%)
Woods 等, 1973	8 心肌心包炎 (成人)	5 (63%)
Grist 和 Bell, 1974	153 心肌心包炎 (散发)	59 (39%)
Madhavan 等, 1974	19 心肌炎 (青年成人)	4 (21%)
Aynthya 等, 1974	18 心肌炎 (儿童)	4 (22%)
EL—Hugrassy 等, 1980	102 心肌心包炎 (散发)	38 (37. 2%)
Lau 等, 1983	400 心肌心包炎 (成人)	38 (9. 3%)
Frisk 等, 1984	37 心肌心包炎	18 (49%)
Mccartney 等, 1986	352 心肌心包炎 (散发)	55 (15. 6%)

择,取材时间、部位,检测方法等有关。

70年代末,国内心肌炎病人有增多趋势,特别是沙市和云南心肌炎的流行,引起临床、病毒学工作者的重视,先后进行了一系列研究,现将报道的材料概括于表 1—3。

1979~1984 年期间,作者对 83 例心肌炎患者双份血清测定 CVB_{1~6}型病毒抗体,有 35 例恢复期血清病毒抗体比急性期增长或降低 4 倍:1 型 1 例、2 型 7 列、3 型 6 例、4 型 18 例、5 型 1 例、6 型 2 例。这 35 例抗体阳性者的季节分布为:1 季度 14 例(占 40%)、2 季度 5 例(占 14. 3%)、3 季度 10 例(占 28. 6%)、4 季度 6 例(占 17. 1%)。各季度患者中 CVB_{1~6}型抗体阳性率分别为 56%(14/25)、22. 7%(5/22)、45. 5%(10/22)、42. 9%(6/14)。可见北京地区 CVB 感染引起心肌炎,以 CVB_{2~4}为主,并以春季多发。同时期内查 243 份非肠道病毒感染儿童血清中 CVB_{1~6}型病毒抗体,也以 CVB_{2~4}型为多。另外,有报道从心肌、心包液中已分离出 CVA_{4,16,23},CVB_{2~5}型。国内上海也从一成年患者的心肌等组织中

分离出 CVB₅。

表 1—3 心肌炎患者中 CV 感染及抗体反应情况

作 者	病例收集		病毒分离		血清抗体测定	
	时 间	地 区	例数	阳性率 (%)	例数	阳性率 (%)
苏诚饮等, 1980 年 湖北沙市防疫站,	1978 年 7~8 月	云南林区 (流行)	30	53. 3	20	30
	1973 年春夏	荆州 (流行)	5	60. 0	4	75
1980 年 施耦笙等, 1980 年	...	上海 (散发)	34	8. 8	3	100
何丽芳等, 1980 年	1978 年 8 月~ 1979 年 7 月	上海 (散发)	...	...	31	51. 6
赵锦铭等, 1984 年	1979 年 1 月~ 1981 年 6 月	北京 (散发)	81	1. 2	53	47. 2
张鸿源等, 1987 年	...	长春 (散发)	20	20. 0	20	65. 0
周中原等, 1988 年	...	上海 (散发)	...	...	60	76. 2
江永珍等, 1991 年	...	北京 (散发)	...	...	50	>61. 3
谢若男等, 1992 年	1990 年 4 月~ 1991 年 3 月	郑州			30	
		汕头 (散发)	36	19. 4	133	36. 1
胡开华等, 1992 年	1988 年 7 月~ 1990 年 6 月	成都 (散发)	114	12. 3	59	50. 8

CVA、CVB 可以引起多种疾病，而心肌炎仅是其中之一。CVA、CVB 感染后心肌炎的发生率从现有资料来看，各家报道不一，有高有低。如英国报道 1160 例 CVB₅ 感染，引起心肌疾病的为 5%；另一尸检材料显示，怀疑病毒性心肌炎约占尸检材料的 2.3~5%；另有报道认为 CVB 感染中有 3~39% 出现心肌炎症状，婴幼儿和青年人易感。国内迄今尚无 CVB 感染后心肌疾病的发生率或患者心电图改变的资料，值得今后研究。因此，不论病毒感染后心肌炎发生率如何，密切注意病毒累及心脏的情况是十分必要的。

二、艾柯病毒

艾柯病毒 (Enteric—Cytopathogenic Human Orphan virus,

ECHO virus) 是 1950 年后从人粪便中分离到的一组致细胞病变 (CPE) 的未知病毒, 与人类疾病关系不明确, 对实验动物不致病的一组病毒。它属于肠道病毒属。病毒颗粒为裸体二十面体、立方对称、球形、直径为 20~30nm。病毒由核酸和蛋白质组成。病毒对外环境较稳定, 对一般实验室消毒剂不敏感, 对福尔马林、紫外线、氧化剂敏感。迄今 ECHO 病毒有 34 个血清型, 其中 ECHO₉ 型同 CVA₂₃, ECHO₁₀ 型归 Reo 病毒, ECHO₂₈ 型归鼻病毒, ECHO₃₄ 型归 CVA₂₄, 因此 ECHO 病毒实有 31 个病毒型。ECHO 病毒中约半数型别毒株能凝集人“O”型红细胞或胎儿脐带血红细胞。这组病毒对猴、猩猩及乳鼠不敏感, 可在猴、人的细胞上生长并引起细胞病变。因此分离 ECHO 病毒采用猴肾细胞或人胚肾细胞是合适的。

已有报道 ECHO1、3、5~9、11~12、14、16、17、19~22、25、30 型等可引起心肌炎。也从心脏等处分离出 ECHO9、22 型。1979~1984 年作者等对北京地区 137 例心肌炎患者进行病毒分离, 共分离出 11 株病毒, 病毒阳性率为 8.0%。1 株 ECHO₁₃ 型病毒从患儿心肌分离出。另 10 株病毒来自咽、便标本。其中 ECHO₁₁ 型 1 株、ECHO₁₃ 型 1 株、ECHO₁₄ 型 3 株、ECHO₂₅ 型 4 株、ECHO33 型 1 株。以春季和冬季的病例数多 (分别为 6/11、3/11), ECHO14、25 型病毒感染以春季多。以 >1 岁 <7 岁患儿病毒分离率高。56 例双份血清查 ECHO11、13、33 型病毒抗体, 其阳性率为 19.6%, ECHO₁₁ 型抗体阳性率为 10.7%、ECHO₁₃ 型为 7.1%、ECHO33 型为 1.8%。非肠道病毒感染的正常儿中 ECHO11、13、14、25、33 型病毒抗体阳性率分别为 9.2%、17.2%、21.0%、14.2%、12.5%。施稠笙等也从 34 例患儿中分离出 1 株 ECHO 病毒, 其血清抗体不增长。胡开华等从 114 例成人心肌炎患者中分离出 1 株 ECHO₂₄ 病毒。

三、脊髓灰质炎病毒

脊髓灰质炎 (Poliomyelitis, Polio) 早在 1840 年 Heine 就记

载过，但其病毒病原直到 1908 年才被确定，至 1949 年才分离到病毒。基于该病毒有侵犯脊髓前角运动神经细胞的特点故名为脊髓灰质炎病毒 (Poliovirus)，简称 Polio 病毒。该病毒发现早、危害大、研究深入，现已把病毒 RNA 全序列搞清楚，约为 7 500 核苷酸，结构蛋白 VP1、VP2、VP3、VP4 分子量分别为 35K、28K、24K、6K，中和抗原位点主要在 VP1 上。Polio 病毒有 3 个血清型，每个血清型中有野毒株和疫苗株之别。恒河猴、爪哇猴、猩猩等对 Polio 病毒敏感，多种灵长类动物细胞对病毒亦敏感。这组病毒无血凝素，无血凝反应。因而分离临床标本宜采用灵长类动物或人的细胞。这组病毒侵犯中枢神经系统，引起肢体麻痹等严重疾病，病死率高，随着广泛使用 Sabin 减毒活疫苗后，许多国家 Polio 发病率近于零，我国也大幅度下降，有的地区发病率也近于零。

国外曾有报道，致死性 Polio，有 40~90% 病例心脏受累。从国内九省市小儿病毒性心肌炎发病调查来看，也从心肌炎患者分离到 Polio I、II，同型病毒抗体亦增长。笔者也从北京地区心肌炎患者中分离出 Polio II 病毒。近年来，某些地区 Polio 发病率有上升趋势，各地卫生部门正采取多种措施控制新病例发生。1995 年我国将实施消灭 Polio，到那时，此病毒引起心脏受累有可能被控制。

四、流感病毒

流感病毒 (Influenza virus) 是 1933 年 Smith 等首次分离出，即甲型流感病毒，1940 年 Francis 等发现了乙型流感病毒，1947 年 Taylor 等发现了丙型流感病毒。流感病毒颗粒呈球形，螺旋对称，直径 80~120nm，有时呈丝状体形态，病毒颗粒结构可分成 3 层，最外层有两个重要病毒抗原。流感病毒引起的流行性感冒以流行广、传播快、常以暴发流行形式出现，并有一定的周期性为其特点，流感病毒最大特点是抗原性（血凝素和神经氨酸酶）变异显著，尤其是甲型流感病毒。病毒可以在鸡胚、鸡胚原代细胞、地鼠肾、人胚肾、猴肾等细胞内生长。病毒可凝集多种动物红细