

· 急难重症诊治 ·

病毒性心肌炎进展(一)

杨英珍

近年来，国内病毒性心肌炎的发病率有所增高，虽有用免疫抑制剂、干扰素等多种治疗，但疗效仍有疑问，我们用中药黄芪治疗病毒性心肌炎虽有一定疗效，但总的防治方案尚需在阐明发病机理前提下才能有所进展。

病因 很多病毒都可能引起心肌炎，以肠道病毒包括柯萨奇A、B组病毒，孤儿(ECHO)病毒、灰髓炎病毒等为常见，尤其是柯萨奇B组病毒(CVB)。此外，流感、风疹、单纯疱疹、脑心肌炎及肝炎病毒等均能引起心肌炎⁽¹⁾。上海医科大学中山医院及上海市心血管病研究所自1978~1986年在临床拟诊为急性心肌炎患者早期及恢复期(距首次抽血后3周)双份血清CVB中和抗体共1426例检测中，阳性率为40.7%，其中393例住院确诊为急性病毒性心肌炎的患者中，阳性率为50%以上，1987~1990年6月上海15所医院的上述检测中，阳性率为36%⁽²⁾，可见CVB在心肌炎发病中的广泛性。

发病机理 尚未阐明，一般认为与下述因素有关：

1 病毒本身所致溶细胞作用 柯萨奇B₃病毒(CVB₃)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坏死。有报道在基因上有严重免疫缺陷(SCID)即缺少成熟T、B淋巴细胞功能的小鼠中感染CVB₃，发现感染病毒7天及14天的SCID小鼠心肌病理检查有多灶性心肌坏死、迟发的多形炎症浸润，免疫组化示巨噬细胞及其他细胞增多，表现为非特异性吞噬或溶细胞作用。在原位杂交中示心肌中正股CVB₃RNA(表示急性病毒增殖)较感染的非SCID鼠明显增多，且病毒血症持续也较后者为长，心肌中CVB₃RNA阳性率及死亡率均高于后者，并在CVB₃感染的SCID小鼠心肌浸润处无功能性抗原特异的T细胞表达发现⁽³⁾。

2 细胞免疫损伤作用 很多实验证明病毒性心肌炎发病与病毒感染导致T细胞免疫损伤有关。

2.1 穿孔素及细胞内粘附分子表达 小鼠CVB₃心肌炎模型中，Seko⁽⁴⁾认为心肌浸润早期由NK细胞表达的溶细胞因子——穿孔素及后期由激活T淋巴细胞所致。NK细胞浸润可大量释放穿孔素于

心肌细胞表面，电镜示心肌细胞膜上有内径为1.5~2.0 nm的环状孔样损害，此后出现由穿孔素介导的细胞毒作用损伤心肌。小鼠感染CVB₃约5~14天时，外周血、脾脏总T细胞(Thyl⁺)抑制或毒性T细胞(CD₈)/辅助T细胞(CD₄)比率降低、心肌中3种T细胞均增高，尤以CD₄明显，证实病毒急性感染期T细胞主要是辅助T细胞增高损伤心肌，在本病患者中也有相似发现。有认为，似乎CD₄T细胞负责免疫反应的产生而CD₈T细胞是心肌病损所必需的⁽⁵⁾。产生的免疫反应中需有细胞—细胞间接接触及粘附，细胞内粘附分子-I(ICAM-I)作为淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)配合体的存在，在CVB₃小鼠心肌炎时心肌细胞中表达增强，用抗ICAM-1 mAb的F(ab')2片段可明显减少心肌炎症，结果支持在急性病毒性心肌炎时涉及的细胞介导的细胞毒中，ICAM-1在心肌细胞中的表达有重要作用⁽⁶⁾。

2.2 对细胞新抗原的免疫损伤 用致病CVB₃株感染的细胞可抑制近乎20%~30%的细胞RNA及蛋白合成，这种对细胞正常代谢的干扰作用使心肌细胞明显受损而导致选择性热休克蛋白的产生。这些热休克蛋白具高度免疫原性，可刺激溶细胞的T淋巴细胞(CTL)，使感染心肌细胞溶解，且这些CTL非“病毒特异”，可溶解不同组织的细胞⁽⁷⁾。

3 基因及自身免疫作用

3.1 不同种小鼠感染CVB₃后所致心肌炎的早、晚期病理观察 有认为早期病变系病毒使心肌产生单核细胞浸润的炎症反应及心肌坏死；而后期心肌出现纤维疤痕，单核细胞浸润少见的病理改变系免疫反应所致。早、晚期病变均受基因所控制。Herskowitz⁽⁸⁾指出，主要的组织相容性复合物可能控制小鼠CVB₃心肌炎的早期反应，而非组织相容基因似控制后期的病理改变。并认为CVB₃感染时免疫反应有矛盾作用，首先此反应能阻止病毒继续复制，其次使心肌炎症反应继续进行，并伴同心肌特异性自身抗体产生，这些抗体是否提示心肌炎后期是一种自身免疫疾病，或仅是进行性心肌损害标志尚不清楚。

3.2 线粒体内层ADP/ATP载体自身抗体^(9, 10) ADP/ATP载体(腺苷酸转移酶，ANT)是

位于线粒体内膜上的一种疏水性蛋白，在病毒性心肌炎患者中常有抗 ADP/ATP 载体抗体，而在正常人及冠心病患者中则极为罕见，并发现含该抗体的血清的确可特异性抑制心肌细胞线粒体膜的核苷酸转运，且这种抑制作用具器官特异性，认为病毒感染可先引起细胞坏死，暴露出 ADP/ATP 载体，再由载体的自身免疫而引起自身免疫性心肌炎。在来院心肌炎患者血清中也发现有此 ADP/ATP 载体抗体存在。心肌炎患者 ADP/ATP 载体抗体与钙通道具有交叉反应。在分离心肌细胞培养中用斑片钳技术，发现加入这类抗体或心肌炎患者的血清可产生钙内流增强及慢钙通道灭活，产生心律失常而导致细胞死亡。降低细胞外液钙浓度或加入钙通道阻滞剂如维拉帕米等可很快减少由抗体导致的心律失常、穿膜钙电流及细胞毒性。因此，抗体所致钙通道闸门的损害可能为导致这类心肌炎的发病机理。最近也有报道，用 CVB₃ 感染的小鼠可产生 ANT 抗体认为 ANT 和 CVB₃ 也有分子模拟存在。我们的实验也有同样结果⁽¹¹⁾

3.3 抗肌凝蛋白重链抗体及抗原分子拟似机理^(12~14) 本病的早期免疫反应起自病毒掺入细胞，二期反应起自在早期反应后病毒抗原与心肌肌浆膜抗原决定簇间的反应。其中最主要的心肌肌浆膜有关抗原(自身抗原)是肌凝蛋白的异构体。有认为在遗传基因人群中，心肌肌凝蛋白可能是导致病毒感染后心肌炎的一种自身抗原及主要抗原，自身免疫反应可损伤未感染的心肌细胞⁽¹⁴⁾。用心肌肌凝蛋白免疫同种动物诱发的心肌炎与 CVB₃ 引起的自身免疫性心肌炎(慢性心肌炎片段)颇为相似。提示小鼠 CVB₃ 心肌炎发病过程中，肌凝蛋白是介导体液免疫的主要抗原，且发现了该蛋白重链与 CVB₄ 结构蛋白 VP1 抗原决定簇有相同的构型，提示分子拟似参与发病过程。

3.4 IL-1、IFN-γ 及肿瘤坏死因子(IFN)等作用 NK 细胞除直接杀伤细胞外，还通过释放 IFN-γ、TNF 等细胞因子诱导增强了心肌细胞主要组织相容抗原-I 类抗原表达，促进毒性 T 淋巴细胞在感染后期杀伤和破坏心肌细胞。在小鼠 CVB₃ 心肌炎模型中，用 IF-1 或 TNF 能增加 CVB₃ 导致的自身免疫性心肌炎⁽¹⁵⁾。

参 考 文 献

1. 杨英珍，浦寿月，金佩英，等。上海地区柯萨奇 B 组病毒感染的研究。中华传染病杂志 1989; 7(1): 4.
2. 金佩英，杨英珍，吴伟忠，等。上海 15 所医院病毒性心肌炎患者中柯萨奇 B 组病毒感染情况。上海医科大学学报 1991; 18(6): 321.
3. Chow LH. Studies of virus-induced myocardial injury in mice: Value of the scid mutation on different genetic backgrounds and combined with other mutation. Lab Animal Sci 1993; 43: 133.
4. Seko Y, Shink Y, Kawasak A, et al. Evidence of perforin-mediated cardiac myocyte injury in acute murine myocarditis caused by coxsackie virus B3. J Pathol 1993; 170: 53.
5. Smith SC and Allen PM. The role of T cells in myosin-induced autoimmune myocarditis. Clin Immunol Immunopathol 1993; 63: 100.
6. Seko Y, Matsuda H, Kato K, et al. Expression of intercellular adhesion molecule-1 in murine hearts with acute myocarditis caused by coxsackie virus B3. J Clin Invest 1993; 91: 1327.
7. Huber SA. Heat-shock protein induction in adriamycin and picornavirus-infected cardiocytes. Lab Invest 1992; 67: 218.
8. Herskowitz A, Wolfgram LJ, Rose NR, et al. Coxsackievirus B3 murine myocarditis: A pathologic spectrum of myocarditis in genetically defined imbed strains J Am Coll Cardiol 1987; 9: 1311.
9. Schultheiss HP. The significance of autoantibodies against the ADP/ATP carrier for the pathogenesis of myocarditis and dilated cardiomyopathy and experimental data. Springer Seminars in Immunopathology 1989; 11: 15.
10. Kuh U, Melzner B, Schäfer B, et al. The Ca-channel as cardiac autoantigen Eur Heart J 1991; 12(suppl D): 99.
11. Schwimmeck PL, Schwimmeck NK, Schultheiss HP, et al. Mapping of antigenic determinants of the adenine-nucleotide translocator and coxsackie B3 virus with synthetic peptides: Use for the diagnosis of viral heart disease. Clin Immunol Immunopathol 1993; 68: 135.
12. Neumann DA, Lane JR, Lafond-Walker A, et al. Heart-specific autoantibodies can be eluted from the hearts of coxsackie virus-infected mice. Clin Exp Immunol 1991; 86: 405.
13. Gaunt CJ, Higdon AL, Arizpe HM, et al. Epitopes shared between coxsackievirus B₃ (CVB₃) and normal heart tissue contribute to CVB₃ induced murine myocarditis. Clin Immunol Immunopathol 1993; 68: 129.
14. Rose NR, Herskowitz A and Neumann DA. Autoimmunity in myocarditis. Models and mechanisms. Clin Immunol Immunopathol 1993; 68: 95.

15. Neumann DA, Lane JR, Allen GS, et al. Viral myocarditis leading to cardiomyopathy. Do cytokines contrib-

ute to pathogenesis. Clin Immunol Immunopathol. 1993;

68 : 181.

(收稿: 1995—01—04)

83例心功能运动负荷试验的临床观察

徐景华 陈世玲 张 红

我们对 83 例正常成年人(中年与老年前期)与肾虚者的心功能负荷状况, 进行了踏板运动试验(亦名跑台试验), 观察其心率表现, 现将结果报告如下。

临床资料 83 例受试者均为本院疗养病房疗养员, 生活环境相同, 身体基本健康。经入院体检未发现心、脑、肾和内分泌等系统器质性疾病以及植物神经功能失调等疾患。试验前未服用影响心率的药物。受试者中男 42 名, 女 41 名, 年龄 35~59 岁, 平均 43.90 岁。根据 1982 年中华医学会老年学会规定的老年分期方法(中华老年医学杂志 1982; 1(2): 74)又将其中 40 例 45 岁以上者分为男、女老年前期组, 男老年前期组 24 名, 年龄 45~59 岁, 平均 53.04 岁; 女老年前期组 16 名, 年龄 45~56 岁, 平均 49.80 岁。将 43 例 45 岁以下者分为男、女中年组, 男中年组 18 名, 年龄 35~44 岁, 平均 38.83 岁; 女中年组 25 名, 年龄 35~44 岁, 平均 38.43 岁。按肾虚标准(中西医结合杂志 1986; 6(11): 598)将 83 例受试者中年龄在 40 岁以上者 62 名分为男、女肾虚组与非肾虚组。男肾虚组 17 名, 年龄 40~59 岁, 平均 52.88 岁; 非肾虚组 14 名, 年龄 40~57 岁, 平均 49.29 岁; 女肾虚组 20 名, 年龄 40~56 岁, 平均 48.15 岁; 非肾虚组 11 名, 年龄 40~53 岁, 平均 48.18 岁。各组之间试验前平均心率用 t 检验均无显著性差异($P > 0.05$)。

检测方法 实验仪器应用浙江温岭东海仪表厂 P 2020 型跑台, 日本产 AAA, San-CiCardiopac 3 M 12 型心电图监护仪。负荷试验方法参照 1979 年上海会议建议采用的董氏法(心电图诊断学, 第 1 版, 西安: 陕西科学技术出版社, 1983: 208)。采用连续分级增大负荷, 共分 4 级, 每级递增速度 1.5 km/h, 坡度 2%, 每级时限 3 min。踏板前记录静态综合导联心电图 1 次。负荷开始速度为 3.0 km/h, 坡度 0, 以后每 3 min 递增 1.5 km/h, 坡度 2%。试验中分别记录 3、6、9、12 min 的心电图。12 min 后终止踏板休息 3 min 再记录综合导联心电图 1 次, 然后计算出每个受试者各负荷级量时的心率。

结 果 男老年前期组与中年组比较, 负荷前两组平均心率分别为 79.20 ± 7.94 和 80.78 ± 6.92 次/min, 负荷 9 min, 分别为 128.29 ± 10.17 和 118.50 ± 13.70 次/min, 两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。女老年前期组与男老年前期组比较: 负荷前两组平均心率为 79.06 ± 5.80 和 79.20 ± 7.94 次/min, 负荷 3 min 为 105.00 ± 11.12 和 99.20 ± 6.02 次/min, 两组比较有显著性差异($P < 0.05$)。女老年前期组与中年组比较: 每一负荷级量时的平均心率均表现前者比后者快, 但均无统计学差异, 终止负荷后心率复原亦较缓慢。男、女肾虚组与非肾虚组比较: 男肾虚组与非肾虚组比较, 两组负荷前平均心率分别为 78.76 ± 7.25 和 79.64 ± 5.54 次/min。负荷后两组平均心率分别为: 负荷 3 min 为 100.94 ± 5.54 和 95.64 ± 4.43 次/min; 6 min 为 111.76 ± 9.93 和 103.14 ± 5.26 次/min; 9 min 为 132.59 ± 5.99 和 124.14 ± 14.18 次/min; 12 min 为 152.88 ± 4.57 和 145.36 ± 6.95 次/min; 终止负荷 3 min 后为 98.41 ± 6.07 和 89.36 ± 5.08 次/min。肾虚组各负荷级量心率上升幅度均大于非肾虚组($P < 0.01$)。女肾虚组与女非肾虚组比较, 两组负荷前平均心率分别为 81.32 ± 5.91 和 77.27 ± 7.94 次/min。负荷后两组各级量时平均心率分别为: 负荷 3 min 时为 106.15 ± 7.88 和 93.63 ± 12.09 次/min; 6 min 为 118.85 ± 8.18 和 100.27 ± 15.36 次/min, 12 min 为 153.45 ± 3.12 和 148.18 ± 6.15 次/min; 终止负荷 3 min 后为 97.55 ± 8.07 和 85.36 ± 7.02 次/min。女肾虚组每一负荷级量时的平均心率上升幅度均大于女非肾虚组($P < 0.01$)。试验过程中仅 3 名(女老年前期组 1 名, 男老年前期组 2 名)踏板至 12 min 时收缩压升至 20 kPa, 但停止负荷 3 min 后均降至正常范围。

讨 论 本试验结果表明, 同等负荷级量下心功能的适应性中年组优于老年前期组, 非肾虚组优于肾虚组。中医理论认为心主血脉, 心气又需肾气的资助。按这一心肾相关理论可认为心功能的负荷水平与肾的盛衰有关, 从而提示延缓衰老, 保持心脏的良好功能应始于中年, 注意保养肾气。

(收稿: 1994—04—11 修回: 1995—01—10)