

论著 · 临床研究

儿童暴发性心肌炎的临床特点及预后的影响因素

裴亮 杨妮 杨雨航 郭张妍 许巍 刘春峰

(中国医科大学附属盛京医院儿童重症监护室, 辽宁 沈阳 110004)

[摘要] **目的** 调查儿童暴发性心肌炎的临床特点及预后的影响因素, 为临床诊治及预后评估提供参考。**方法** 回顾性分析 24 例暴发性心肌炎患儿的临床资料。根据患儿预后分为存活组 ($n=12$) 和死亡组 ($n=12$)。应用 logistic 回归分析筛选出影响暴发性心肌炎患儿预后的危险因素。**结果** 24 例暴发性心肌炎患儿中, 入院首发症状为消化系统症状者 14 例, 神经系统症状 12 例, 呼吸系统症状 1 例, 循环系统症状 2 例。入院时血清肌酸激酶 MB 同工酶、肌钙蛋白 I、脑钠肽水平均升高; 左室射血分数减低 22 例 (92%); 心胸比值增大 10 例; III 度房室传导阻滞 8 例, ST 段改变 11 例, 室性心律 2 例。死亡组患儿左室射血分数低于存活组 ($P<0.05$), 而住院过程中血清脑钠肽最高值高于存活组 ($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析显示左室射血分数是暴发性心肌炎患儿预后的独立危险因素 ($OR=7.418$, $P<0.05$)。**结论** 儿童暴发性心肌炎临床特点缺乏特异性。左室射血分数减低是暴发性心肌炎患儿预后不良的危险因素。

[中国当代儿科杂志, 2015, 17(11): 1232-1236]

[关键词] 暴发性心肌炎; 临床特点; 预后; 儿童

Clinical features and prognostic factors in children with fulminant myocarditis

PEI Liang, YANG Ni, YANG Yu-Hang, GUO Zhang-Yan, XU Wei, LIU Chun-Feng. Department of Pediatric Intensive Care Unit, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110004, China (Liu C-F, Email: liucf@sj-hospital.org)

Abstract: **Objective** To investigate the clinical features and prognostic factors in children with fulminant myocarditis. **Methods** The clinical data of 24 children with fulminant myocarditis were retrospectively analyzed. According to the prognosis, these children were classified into two groups: survival ($n=12$) and death ($n=12$). The risk factors influencing prognosis in children with fulminant myocarditis were identified by logistic regression analysis. **Results** Among the 24 cases of fulminant myocarditis, gastrointestinal symptoms were found as initial symptoms in 14 cases, neurological symptoms in 12 cases, respiratory symptoms in 1 case, and cardiac symptoms in 2 cases. On admission, serum levels of creatine kinase MB, troponin I, and brain natriuretic peptide (BNP) were all increased. Besides, left ventricular ejection fraction (LVEF) decreased in 22 cases (92%), cardiothoracic ratio increased in 10 cases, third-degree atrioventricular block was observed in 8 cases, ST-segment changes were found in 11 cases and ventricular tachycardia was identified in 2 cases. LVEF in the death group was lower than in the survival group ($P<0.05$), while the peak level of serum BNP during hospitalization in the death group was higher than in the survival group ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis revealed that LVEF was the risk factor influencing prognosis ($OR=7.418$; $P<0.05$). **Conclusions** Fulminant myocarditis has no specific clinical features in children. A decreased LVEF is a risk factor for poor prognosis in children with fulminant myocarditis. **Chin J Contemp Pediatr, 2015, 17(11): 1232-1236**

Key words: Fulminant myocarditis; Clinical feature; Prognosis; Child

暴发性心肌炎 (fulminant myocarditis) 属于儿科危重症, 发病率不详。其首发症状多不典型, 多以呕吐、腹痛等消化系统症状或者头晕、抽搐等神经系统症状入院, 病情进展迅速, 易出现严

[收稿日期] 2015-03-16; [接受日期] 2015-05-05

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目 (81372039); 沈阳市科技计划项目 (F13-220-9-38)。

[作者简介] 裴亮, 男, 硕士, 主治医师。

[通信作者] 刘春峰, 男, 教授。

重心律失常如Ⅲ度房室传导阻滞及严重的心室收缩功能障碍,其原因可能与心肌细胞的变性或坏死相关^[1-2]。急性期治疗需维持血流动力学的稳定,常需要强心药物、机械通气及机械循环辅助设备如体外膜肺(extracorporeal membrane oxygenators, ECMO)或者心室辅助装置(ventricular assist devices, VAD)。文献报道无机械循环设备支持的暴发性心肌炎患儿病死率可高达50%^[3],即使存活可能继发心肌病。本研究探讨儿童暴发性心肌炎的临床特点和预后的影响因素,旨在提高儿科医师对该病的认识,为该病的诊治及预后评估提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为2007年8月至2014年12月我院PICU住院的暴发性心肌炎患儿24例,其中男12例,女12例,年龄1.5~13岁,平均年龄 7 ± 3 岁。暴发性心肌炎的诊断根据临床表现及心脏彩超改变,并结合Lieberman等^[4]制定的标准:(1)近期前驱病毒感染病史,发热<2周;(2)感染后发生的急性或者严重的心力衰竭;(3)心肌损害的证据:肌钙蛋白I(TnI)改变或心脏彩超提示心脏功能障碍(左室射血分数<40%,短轴缩短率<25%);(4)既往无心肌病病史及家族史。

1.2 临床资料收集

收集患儿一般资料,包括性别、年龄、发病的首发症状、发病至入院时间、入院时血压;血清肌酸激酶MB同工酶(CKMB)入院时结果及在院最高值、TnI入院时及在院最高值、脑钠肽(BNP)入院时及在院最高值等实验室资料;心脏彩超中左室射血分数、心电图结果、心胸比值等相关物理检查资料;是否机械通气治疗;强心药物(多巴胺、多巴酚丁胺、肾上腺素、去甲肾上腺素、异丙肾上腺素、米力农等)、糖皮质激素(甲强龙)、丙种球蛋白等应用情况。

1.3 治疗方案

暴发性心肌炎患儿均给予绝对卧床、镇静吸氧、营养心肌治疗。心力衰竭予强心药物如多巴酚丁胺、米力农等,仍有血压低及低灌注表现者加用多巴胺、去甲肾上腺素、盐酸肾上腺素等,

并全部应用呋塞米注射液减轻容量负荷。呼吸衰竭患儿予机械通气辅助治疗,射血分数严重减低的心力衰竭患儿机械通气支持减轻氧耗。心律失常者予抗心律失常治疗,其中室性心律者予胺碘酮或利多卡因治疗;Ⅲ度房室传导阻滞者予异丙肾上腺素、阿托品治疗,无好转者予临时起搏器置入。应用糖皮质激素及丙种球蛋白调节免疫反应。1例患儿无尿,予连续肾脏替代(CRRT)治疗。

1.4 统计学分析

应用SPSS 19.0统计软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,不符合正态分布的采用中位数(四分位数间距) $[P_{50}(P_{25}, P_{75})]$ 表示,组间比较采用成组 t 检验或Mann-Whitney U 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较采用Fisher精确概率法。对涉及的相关因素进行单因素分析后,筛选出有统计学意义的相关预后影响因素,采用逐步引入剔除法进行多因素非条件logistic回归分析, $P<0.05$ 为有统计学意义。

2 结果

2.1 转归

随访1年,存活12例,死亡12例,其中存活病例中男7例,女5例,平均年龄 8 ± 3 岁。死亡病例中男5例,女7例,平均年龄 7 ± 3 岁;其中1例出院时心衰症状消失,但左室射血分数仅为39%,院外随访期间左室射血分数持续低于30%,7个月后再次返院24h内死亡。

2.2 临床表现

患儿临床表现见表1。24例患儿首发症状各异,其中消化系统症状14例,包括恶心、呕吐、腹痛;神经系统症状12例,包括头痛、头晕、嗜睡、抽搐;呼吸系统症状1例,表现为呼吸困难;循环系统症状2例,包括心悸、胸痛。出现首发症状至入我科时间平均 2.1 ± 1.3 d,其中存活组 2.5 ± 1.2 d,死亡组 1.8 ± 1.3 d。

入院后低血压22例(92%),其中存活组和死亡组各11例。

2.3 实验室检查结果

入院后19例患儿进行血清病原学检查,13例为阳性,其中EB病毒IgM阳性1例,柯萨奇病毒

B 组 IgM 阳性 1 例, 副流感病毒 IgA 阳性 5 例, 腺病毒 IgA 阳性 4 例, 肺炎支原体 IgM 抗体阳性 2 例。

患儿血清 CKMB 中位数为 81 (50, 182) U/L, 24 例患儿均升高; 患儿血清 TnI 中位数为 14 (2.0, 28) $\mu\text{g/L}$, 24 例患儿均升高; 患儿血清 BNP 平均值为 $2117 \pm 1447 \text{ pg/mL}$, 24 例患儿均升高。24 例患儿 BNP 在院时最高值为 $4005 \pm 1202 \text{ pg/mL}$, 其中存活组低于死亡组 ($P=0.049$); CKMB 和 TnI 入院时及在院最高值及 BNP 入院时水平在存活组和死亡组间比较差异均无统计学意义 (表 1)。

表 1 死亡组和存活组临床特点及相关因素比较

项目	存活组 (n=12)	死亡组 (n=12)	t(Z) 值	P 值
性别 [n(%)]				
男	7(58)	5(42)	-	0.684
女	5(42)	7(58)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	8 $\pm$ 3	7 $\pm$ 3	0.359	0.732
首发症状 [n(%)]				
消化系统	7(58)	7(58)	-	1.000
神经系统	5(42)	7(58)	-	0.684
呼吸系统	1(8)	0	-	1.000
循环系统	0	2(17)	-	0.478
发病至入院时间 ($\bar{x} \pm s$, d)	2.5 $\pm$ 1.2	1.8 $\pm$ 1.3	1.432	0.169
低血压 [n(%)]				
有	11(92)	11(92)	-	1.000
无	1(8)	1(8)		
心律失常 [n(%)]				
Ⅲ度房室传导阻滞	4(33)	4(33)	-	1.000
S-T 段改变	6(50)	5(42)	-	1.000
室性心律	1(8)	1(8)	-	1.000
心胸比 ($\bar{x} \pm s$)	0.59 $\pm$ 0.07	0.59 $\pm$ 0.07	-0.236	0.816
左室射血分数 ($\bar{x} \pm s$)	0.36 $\pm$ 0.05	0.29 $\pm$ 0.06	2.797	0.011
CKMB [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, U/L]	71(49,158)	84(54,408)	(-0.895)	0.371
CKMB 最高值 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, U/L]	83(54,177)	122(90,443)	(-1.158)	0.112
TnI [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]	14(4,22)	15(1,33)	(-0.173)	0.862
TnI 最高值 [$P_{50}(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{g/L}$]	15(5,30)	18(3,33)	(-0.289)	0.773
BNP ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	1995 $\pm$ 1445	3012 $\pm$ 1502	-0.405	0.69
BNP 最高值 ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	3527 $\pm$ 1193	4483 $\pm$ 1047	-2.085	0.049

注: CKMB (肌酸激酶 MB 同工酶); TnI (肌钙蛋白 I); BNP (脑钠肽)。

2.4 影像学及心电图检查

心脏彩超检查示左室射血分数减低 22 例 (92%), 其中存活组 10 例 (42%), 死亡组 12 例 (50%)。24 例患儿左室射血分数平均值为 0.32 ± 0.06 , 其中存活组高于死亡组 ($P=0.011$)。24 例患儿心胸比值增大 10 例 (42%), 其中存活组 4 例 (17%), 死亡组 6 例 (25%); 总体心胸比值平均为 0.59 ± 0.07 , 存活组与死亡组心胸比值比较差异无统计学意义 (表 1)。

21 例 (88%) 患儿入院时存在心电图改变, 其中Ⅲ度房室传导阻滞 8 例 (33%), 存活组和死亡组各 4 例 (50%)。其中 5 例 (63%) 置入心脏临时起搏器 3 例 (60%) 存活; S-T 段改变 11 例 (46%), 其中 6 例 (55%) 存活, 5 例 (45%) 死亡; 室性心律 2 例 (8%), 存活组和死亡组各 1 例 (50%)。

2.5 预后相关危险因素

以暴发性心肌炎患儿的预后 (生存 =1, 死亡 =0) 为因变量, 将以上单因素分析筛选出的 2 项可能影响暴发性心肌炎患儿预后的因素, 即左室射血分数及血清 BNP 在院最高值纳入多因素 logistic 回归分析, 显示左室射血分数为影响暴发性心肌炎患儿预后的独立危险因素 (表 2)。

表 2 影响儿童暴发性心肌炎预后的多因素 logistic 回归分析结果

变量	b	S_b	Wald χ^2	P	OR	95%CI
左室射血分数	2.004	1.002	3.997	0.046	7.418	1.040~52.900
脑钠肽最高值	-0.001	0.000	1.871	0.171	0.999	0.998~1.000
常量	-4.060	3.830	1.123	0.289	0.017	

注: 左室射血分数为每变化 0.1 个单位对预后的影响; 脑钠肽最高值为每变化 1 个单位 (pg/mL) 对预后的影响。

3 讨论

暴发性心肌炎在儿童各个年龄均有发病, 本组病例多为学龄前和学龄儿童。该病首发症状多不典型, 常以呕吐、腹痛等消化系统表现或者抽搐、晕厥等神经系统表现就诊。本研究中 14 例发病初期有消化道症状, 其中 1 例转诊至 PICU 时出现心源性休克、呼吸循环衰竭。Chang 等^[5]报道 2 例因胃肠道症状入急诊室的心肌炎患儿迅速出现心源性休克后死亡。本组病例中, 3 例患儿因频繁抽搐

转诊入 PICU, 入院心电监护提示Ⅲ度房室传导阻滞, 急诊行临时起搏器置入后未再抽搐, 进一步完善临床生化检查及影像学检查诊断为暴发性心肌炎。究其原因可能与心脏泵功能下降, 脏器供血不足所致。本研究中仅有 2 例患儿因循环系统症状心悸和胸痛就诊, 与文献中暴发性心肌炎患儿多以心外症状就诊一致^[2]。因其临床表现不典型且病程隐匿, 有 71% 的暴发性心肌炎患儿被误诊为脓毒症或者肺炎等疾病^[6-7]。文献报道急性心肌炎患者中约 10%~38% 可能为暴发性心肌炎^[8-10]。Kato 等^[11]报道急性心肌炎患者出现 C 反应蛋白或者肌酸激酶水平升高、左室射血分数下降及室内传导阻滞的发生等均提示暴发性心肌炎的风险增高。暴发性心肌炎病情进展快, 可以迅速出现心源性休克, 属于儿科危重症, 综合其进展速度和严重程度, 早期诊断、合理治疗、有效判定疾病转归, 降低危险因素发生率, 对改善患儿的预后具有积极的临床意义。

随着医疗技术的进展, 机械循环辅助设备如 ECMO 或 VAD 在国外已成熟应用到暴发性心肌炎的救治, 但仍有部分患儿需要进行心脏移植手术甚至不能逆转其预后^[12-13]。文献报道Ⅲ度房室传导阻滞持续时间、入院时的短轴缩短率、ECMO 支持时间、尿素氮峰值水平等指标对暴发性心肌炎的预后均有影响^[2]。本研究通过 logistic 回归分析, 消除各研究因素之间的相互混杂, 相对客观地反映了儿童暴发性心肌炎预后相关的危险因素。单因素分析发现左室射血分数、血清 BNP 在院最高值在存活组和死亡组间差异有统计学意义。通过非条件 logistics 回归法进一步分析, 显示左室射血分数为影响暴发性心肌炎患儿预后的独立危险因素。

TnI 和 CKMB 是反映心肌损害的临床常用标记物, 也一直被认为是诊断暴发性心肌炎的参考指标, Chen 等^[14]报道 TnI 峰值提示有严重的心肌破坏。本研究 24 例患儿血生化标记物 CKMB、TnI 和 BNP 均有不同程度升高, 其中存活组血清 BNP 水平的在院最高值低于死亡组。BNP 分泌依赖于心室容积扩张和压力负荷的增加, 对于心功能的判断具有较高的敏感度和特异度。心力衰竭是多种心脏疾患的最终死因, BNP 与心脏疾患患儿预后密切相关^[15]。Sachdeva 等^[16]对 58 例心肌炎患

儿进行一项 5 年的随访研究, 结果显示 BNP 峰值大于 1000 ng/L 是该组患儿预后的危险因素。

射血分数为每搏输出量占心室舒张末期容积量的百分比, 其减低多提示心功能不全。文献认为病毒感染是暴发性心肌炎最常见病因^[1], 发病机制认为初期可能与病毒在心肌细胞内的复制和细胞因子激活有关, 其导致心肌细胞损伤和凋亡。自身的免疫反应同样与心肌细胞的破坏相关, T 细胞的活化导致的释放的细胞因子如肿瘤坏死因子, 白细胞介素 -1、白细胞介素 -6, 加重心肌的损伤。持续的损害致使左心室扩张和重构, 收缩功能障碍^[17-19]。出现的广泛或局部的心肌细胞或心肌组织坏死, 导致严重的心脏泵功能的下降。临床表现可见射血分数的减低和短轴缩短分数的下降。本研究中死亡组较存活组左室射血分数明显降低, 提示左室射血分数对预后存在影响, 与 Al-Biltagi 等^[20]报道的入院时左室射血分数下降者预后较差一致。

本研究的不足之处与局限性在于纳入病例数较少, 限于技术等原因不能行心内膜活检, 不能明确病原学对预后的影响; 由于技术及经济等原因未能对患儿进行 ECMO 治疗, 对本研究病例预后可能有所影响。

总之, 本研究显示, 暴发性心肌炎发病症状不典型, 首诊常以心外症状就诊, 病程隐匿, 病死率高, 影响预后的因素复杂多样, 其中左室射血分数是影响暴发性心肌炎预后的独立危险因素。

[参 考 文 献]

- [1] Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant myocarditis[J]. Crit Care Clin, 2013, 29(3): 465-483.
- [2] Lee EY, Lee HL, Kim HT, et al. Clinical features and short-term outcomes of pediatric acute fulminant myocarditis in a single center[J]. Korean J Pediatr, 2014, 57(11): 489-495.
- [3] Nakamura T, Ishihara K, Taniguchi Y, et al. Prognosis of patients with fulminant myocarditis managed by peripheral venoarterial extracorporeal membranous oxygenation support: a retrospective single-center study[J]. J Intensive Care, 2015, 3(1): 5.
- [4] Lieberman EB, Hutchins GM, Herskowitz A, et al. Clinicopathologic description of myocarditis[J]. J Am Coll Cardiol, 1991, 18(7): 1617-1626.
- [5] Chang YJ, Chao HC, Hsia SH, et al. Myocarditis presenting as gastritis in children[J]. Pediatr Emerg Care, 2006, 22(6): 439-440.
- [6] Freedman SB, Haladyn JK, Floh A, et al. Pediatric myocarditis: emergency department clinical findings and diagnostic

- evaluation[J]. *Pediatrics*, 2007, 120 (6): 1278 -1285.
- [7] Rady HI, Zekri H. Prevalence of myocarditis in pediatric intensive care unit cases presenting with other system involvement[J]. *J Pediatr (Rio J)*, 2015, 91(1): 93-97.
- [8] Amabile N, Fraisse A, Bouvenot J, et al. Outcome of acute fulminant myocarditis in children[J]. *Heart*, 2006, 92(9): 1269-1273.
- [9] Sankar J, Khalil S, Jeeva Sankar M, et al. Short-term outcomes of acute fulminant myocarditis in children[J]. *Pediatr Cardiol*, 2011, 32(7): 885-890.
- [10] 杨希晨, 王凤鸣, 赵乃净, 等. 小儿暴发性心肌炎危险因素分析 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(8): 627-630.
- [11] Kato S, Morimoto SI, Hiramitsu S, et al. Risk factors for patients developing a fulminant course with acute myocarditis[J]. *Circ J*, 2004, 68(8): 734-739.
- [12] Ghelani SJ, Spaeder MC, Pastor W, et al. Demographics, trends, and outcomes in pediatric acute myocarditis in the United States, 2006 to 2011[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5(5): 622-627.
- [13] 郭琳瑛. 儿童暴发性心肌炎 [J]. *中国小儿急救医学*, 2012, 19(3): 324-326.
- [14] Chen YS, Yu HY, Huang SC, et al. Experience and result of extracorporeal membrane oxygenation in treating fulminant myocarditis with shock: what mechanical support should be considered first?[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2005, 24(1): 81-87.
- [15] 章阿元, 许峰, 谭力平. 脑钠肽在儿科疾病的应用 [J]. *中国小儿急救医学*, 2015, 22(1): 44-46.
- [16] Sachdeva S, Sonq X, Dham N, et al. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis[J]. *Am J Cardiol*, 2015, 115(4): 499-504.
- [17] Kühl U, Schultheiss HP. Myocarditis in children[J]. *Heart Fail Clin*, 2010, 6(4): 483-496.
- [18] Gupta S, Markham DW, Drazner MH, et al. Fulminant myocarditis[J]. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med*, 2008, 5(11): 693-706.
- [19] Cooper LT. Myocarditis[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(15): 1526-1538.
- [20] Al-Biltagi M, Issa M, Hagar HA, et al. Circulating cardiac troponins levels and cardiac dysfunction in children with acute and fulminant viral myocarditis[J]. *Acta Paediatr*, 2010, 99(10): 1510-1516.
- (本文编辑: 邓芳明)

· 消息 ·

2016 年《中国当代儿科杂志》征稿征订启事

《中国当代儿科杂志》是由中华人民共和国教育部主管, 中南大学主办的国家级儿科专业学术期刊。本刊为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊), 中国科学引文数据库(CSCD)核心库期刊, 北京大学图书馆中文核心期刊和国际权威检索机构美国 MEDLINE、美国《化学文摘》(CA)、荷兰《医学文摘》(EM) 及世界卫生组织西太平洋地区医学索引(WPRIM) 收录期刊, 同时被中国学术期刊(光盘版)、中国科学院文献情报中心、中国社会科学院文献信息中心评定为《中国学术期刊综合评价数据库》来源期刊, 并被《中国期刊网》《中国学术期刊(光盘版)》全文收录。

本刊内容以儿科临床与基础研究并重, 反映我国当代儿科领域的最新进展与最新动态。辟有国内外儿科研究及动态、论著(临床研究、实验研究、儿童保健、疑难病研究和病例分析)、临床经验、病例报告、专家讲座、综述等栏目。读者对象主要为从事儿科及相关学科的临床、教学和科研工作者。

本刊为月刊, 每月 15 日出版, 向国内外公开发行人。2014 年起本刊改为全彩版, 版面编排、设计更加美观。欢迎全国各高等医学院校, 各省、市、自治区、县医院和基层医疗单位, 各级图书馆(室)、科技情报研究所及广大医务人员和医学科技人员订阅。每期定价 20 元, 全年 240 元。邮发代号: 国内 42-188; 国外 3856(BM)。可通过全国各地邮局订阅或直接来函与本刊编辑部联系订阅。

向本刊投稿一律通过网上稿件远程处理系统, 免审稿费, 审稿周期 3~6 周。欲浏览本刊或投稿, 请登录本刊网站。网站提供免费全文下载。

联系地址: 湖南省长沙市湘雅路 87 号《中国当代儿科杂志》编辑部, 邮编 410008

电话: 0731-84327402; 传真: 0731-84327922; Email: ddek7402@163.com; 网址: [http:// www.cjcp.org](http://www.cjcp.org)

中国当代儿科杂志编辑部

2015 年 10 月 30 日