

- 13(2): 123-126.
- [23] LYNCH B A, LAMBENG N, NOCKA K, et al. The synaptic vesicle protein SV2A is the binding site for the antiepileptic drug levetiracetam [J]. Proceedings of the national academy of sciences of USA, 2004, 101(26): 9861-9866.
- [24] 徐晓楠, 代珊珊, 宋攀, 等. 左乙拉西坦预防小儿热性惊厥复发疗效的 Meta 分析[J]. 临床荟萃, 2016, 31(7): 774-778.
- [25] SOBANIEC-LOTOWSKA M E, LOTOWSKA J M. The neuroprotective effect of topiramate on the ultrastructure of pyramidal neurons of the hippocampal CA1 and CA3 sectors in an experimental model of febrile seizures in rats [J]. Folia Neuropathol, 2011, 49(3): 230-236.
- [26] 程敏, 黄志, 李思秀. 左乙拉西坦、丙戊酸钠、苯巴比妥预防大鼠反复热性惊厥疗效观察[J]. 中国当代儿科杂志, 2010, 12(7): 573-575.
- [27] SAWYER M H, SIMON G, BYINGTON C. Vaccines and febrile seizures: quantifying the risk [J]. Pediatrics, 2016, 138(1): e20160976.
- (编辑:刘雄志)
(收稿日期:2017-11-19 修回日期:2018-01-04)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2018.12.017

• 综述 •

影响儿童病毒性心肌炎预后的相关因素研究进展

易聪 综述, 易岂建 审校 (重庆医科大学附属儿童医院, 重庆 400014)

[中图分类号] R725.4

[文献标识码] A

[文章编号] 1672-108X(2018)12-0053-03

Progresses of Prognosis of Viral Myocarditis in Children

Yi Cong, Yi Qijian (Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400014, China)

儿童病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是病毒侵犯心肌,引起心肌细胞变性、坏死和间质炎症改变的一种疾病^[1]。过去认为,肠道病毒和呼吸道病毒是其主要病原,其中以微小核糖核酸病毒群最具亲心性,特别是柯萨奇 B 组病毒引起的心肌炎最多见,其次为埃可病毒、脊髓灰质炎病毒、流感病毒、副流感病毒、鼻病毒、EB 病毒等^[1-2]。而最近研究显示,病毒种类正发生转变,尤其是细小病毒 19 (BVP19)和人类疱疹病毒-6 (HHV-6)变得更为常见^[3]。儿童病毒性心肌炎临床症状多种多样,轻症者仅表现为流感样症状、轻微胸痛,而重症患者可出现心源性休克或致死性心律失常,甚至猝死。统计显示,婴儿和儿童心肌炎的病死率可能高达 75% 和 25%^[4]。Inaba O 等^[5]研究提示,暴发性心肌炎短期预后不良,存活患者的远期生存率甚至可能优于非暴发性急性心肌炎患者。因此,研究心肌炎患儿预后的相关因素具有重要意义。

1 低血压临床症状

心脏的收缩及舒张是维持血液流动的原始动力,血压是流动的血液对血管壁的侧压力。发生病毒性心肌炎时,病毒侵犯心肌细胞及传导系统,均会损伤心泵功能,导致血压受到影响。Abrar S 等^[6]观察 62 例 VMC 患儿,年龄(6.36±3.48)岁,结果显示生存组低血压比例 39.22% (20/51),低于死亡组的 81.82% (9/11) ($P < 0.05$)。Hsiao H 等^[7]观察 27 例 VMC 患儿,年龄(9.1±

5.1)岁,结果显示生存组低血压比例 19.05% (4/21),低于死亡组的 33.33% (2/6) ($P < 0.05$)。Inaba O 等^[5]回顾性分析 138 例 VMC 患儿结果显示,暴发性心肌炎组的平均收缩压低于普通心肌炎组 ($P < 0.01$);多因素回归分析提示,平均收缩压是暴发性心肌炎的独立预测因素 ($OR = 0.97, 95\% CI: 0.93 \sim 1.00, P < 0.05$),其 ROC 截点值为 101 mm Hg (灵敏度 79.5%, 特异度 68.0%),提示低血压可能是儿童病毒性心肌炎预后不良的预测因素。

2 辅助检查指标

2.1 心电图

2.1.1 快速性心律失常 病毒性心肌炎心律失常发生机制主要和病毒感染后炎症反应对传导系统直接损害有关,其他原因还有房室结周围组织炎症水肿对房室结的压迫^[8]。Anderson B R 等^[9]研究显示,2 041 例病毒性心肌炎患儿中快速性心律失常 234 例 (11.5%),包括室性心律失常、心房颤动或心房扑动、室上性心动过速、室性心律失常合并房颤或房扑、室性心律失常合并室上性心动过速;单变量分析显示,伴有快速性心律失常的患儿病死率增高 3.1 倍 (95% $CI: 2.0 \sim 4.5, P < 0.01$);多因素回归分析显示,伴有快速性心律失常患儿的病死率增加 2.3 倍 (95% $CI: 1.26 \sim 3.30, P < 0.01$),提示快速性心律失常是儿童病毒性心肌炎预后的独立预测因素。

2.1.2 QRS 波时程延长 QRS 波时程代表心室除极过程的综合时间,病毒性心肌炎可导致心室内传导阻滞,

心电图即表现为 QRS 波时程延长。有研究^[10-11]显示,有 QRS 波时程延长组和无 QRS 波时程延长组患儿的 30 年生存率分别为 50% 和 100% ($P < 0.01$),其中持续超过 1 个月宽 QRS 波是不良预后、死亡、心脏移植的预测因素,表明持续的宽 QRS 波意味着广泛的心肌损伤。Inaba O 等^[5]研究显示,暴发性心肌炎组比普通 VMC 组平均 QRS 波时程更长($P < 0.01$);多因素回归分析提示,QRS 波时程延长是暴发性心肌炎的独立预测因素($OR = 1.28, 95\% CI: 1.10 \sim 1.59, P < 0.01$);ROC 分析提示,QRS 延长的截点值为 120 ms(敏感度 72.2%,特异度 88%)。提示心电图 QRS 波时程延长可能是儿童病毒性心肌炎预后的预测因素,是暴发性心肌炎的独立危险因素。

2.1.3 病理性 Q 波 急性心肌炎心电图出现病理性 Q 波者称为急性 Q 波心肌炎,当侵犯心肌的病毒毒力较强及随之发生的自身免疫反应过强时,将会导致部分心肌细胞死亡,心电图上呈现病理性 Q 波。该病病情凶险,容易误诊。Nakashima H 等^[3]分析 24 例 VMC 患者,病理性 Q 波组($n = 11$)有更高的 CK 值,更低的 LVEF,发生心源性休克、血流动力学紊乱、住院死亡的发生率更高。提示病理性 Q 波出现时,患者可能预后不佳。

2.2 超声心动图:左心室射血分数(LVEF)降低

LVEF 指左心室收缩末期射出的血量占左室舒张末期容积(LVEDV)的百分比,它能够反映心脏功能受损的程度。Abrar S 等^[6]研究显示,死亡组 VMC 患儿的 LVEF $37.0\% \pm 8.1\%$ 比生存组 $46.6\% \pm 10.5\%$ 降低($P < 0.05$),多因素回归分析显示 LVEF 降低与 VMC 具有相关性($P < 0.05$)。Sachdeva S 等^[12]观察 58 例 VMC 患儿(平均年龄 10.5 岁)LVEF 与不良预后的关系,随访 5 年期间,不良预后共发生 16 例,其中 LVEF 严重下降($< 30\%$) 13 例(81.25%),单因素分析及多因素回归分析 LVEF 严重降低均与 VMC 具有相关性(P 均 < 0.05)。Abe T 等^[10]研究也显示 LVEF 降低可能是 VMC 不良预后的预测因素。Kato S 等^[13]分析 39 例 VMC 患者结果显示,暴发性心肌炎组($n = 12$)与非暴发性心肌炎组($n = 27$)相比 LVEF 更低($P < 0.05$),提示 LVEF 降低与儿童 VMC 预后密切相关。

2.3 心血管磁共振延迟钆成像(LGE-MRI)

无创性心脏 MRI 检查是目前评价心脏结构和功能的“金标准”,结合钆对比剂延迟强化(LGE)能够全面评价心脏结构形态、心脏功能情况、心肌灌注和心肌活性。组织病理学上 LGE-MRI 程度与心肌坏死或纤维化范围相一致,因此 LGE-MRI 在评估 VMC 病变程度上具有重要临床意义^[14]。Sachdeva S 等^[12]研究显示,LGE-MRI 检查结果异常组预后不良比例为 35.3% (6/17),而 LGE-MRI 结果正常组预后不良比例为 11.8% (2/17),多因素分析 $OR = 24.51 (P < 0.05)$ 。Grün S 等^[15]对 222 例 VMC 患者随访平均 4.7 年结果显示,LGE-MRI 是所有死因的预测因子[风险比(HR) = 8.4, $P < 0.01$]和心脏相关死因的预测因子($HR = 12.8, P < 0.05$)。Ji W L 等^[16]对 37 例

VMC 患者平均随访 41 个月,进行多因素回归分析,结果显示 LGE-MRI ($HR = 42.88, 95\% CI: 2.15 \sim 85.50, P < 0.05$)是主要心血管事件(包括心源性死亡、心脏移植、植入型心律转复除颤器和起搏器、心脏事件后再住院或脑栓塞)的独立预测因素。提示 LGE-MRI 是儿童病毒性心肌炎预后不良的预测因素。

3 血清学指标

3.1 C 反应蛋白(CRP)

CRP 是一种炎症蛋白,其生产受许多细胞因子影响,包括白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-1^[17]。动物试验显示,这些因子对肌肉的收缩具有负面影响^[18]。Kaneko K 等^[19]观察 31 例 VMC 患者,死亡组的平均血浆 CRP 浓度在 28 d 的随访期间均明显高于存活组($P < 0.05$),提示高水平 CRP 浓度可能预示患者预后不良。

3.2 脑钠肽(BNP)

BNP 可以促进排钠、排尿,具较强的舒张血管作用,可对抗肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)的缩血管作用。心功能障碍能够极大地激活利钠肽系统,心室负荷增加导致 BNP 释放。过去 BNP 常用于对心力衰竭患者的评估^[20]。Abrar S 等^[6]研究发现,多数病毒性心肌炎死亡患儿血浆 BNP 水平较生存组升高($P < 0.01$);多因素回归分析生存组与死亡组之间 BNP 与 VMC 具有相关性($P < 0.05$)。Sachdeva S 等^[12]研究 58 例 VMC 患儿,单因素分析预后不良 VMC 患儿的初始 BNP $> 10\,000$ pg/mL ($OR = 5.6, P < 0.05$),峰值 BNP $> 10\,000$ pg/mL ($OR = 13.65, P < 0.01$);多因素回归分析预后不良 VMC 患儿的峰值 BNP $> 10\,000$ pg/mL ($OR = 27.71, P < 0.05$),提示血浆 BNP 水平是儿童病毒性心肌炎预后的独立预测因素。

3.3 肌酐清除率(Ccr)与急性肾损伤(AKI)

Ccr 是评价肾损害的实验室参数,肌酐分子量小,不与血浆蛋白结合,可自由通过肾小球,不被肾小管重吸收,在血肌酐无异常增高时亦不为肾小管排泄,所以可用内生肌酐清除率代替菊粉清除率(Cin)来体现肾小球滤过率(GFR)。急性心功能损伤时,肾血流量明显减少,导致肾功能损伤,严重肾功能损伤的心肌炎患者可能与急性心衰相关。Xu D 等^[21]研究 403 例 VMC 患者,其中 Ccr < 60 mL/min 的比例生存组 13.5%,死亡组 82.1% ($P < 0.01$),多因素回归分析 $OR = 19.94 (95\% CI: 5.66 \sim 70.26)$ 。AKI 是一组临床综合征,是指突发(1 ~ 7 d 内)和持续(> 24 h)的肾功能突然下降,定义为血清肌酐(SCr)至少上升 0.5 mg/dL,表现为氮质血症、水电解质和酸碱平衡以及全身各系统症状,可伴有少尿(< 400 mL/24 h 或 < 17 mL/h)或无尿(< 100 mL/24 h)。AKI 分为三阶段:一阶段肌酐增加 $\geq 50\%$ 或尿量 < 0.5 mL/(kg · h)持续 6 h;二阶段肌酐增加 $\geq 100\%$ 或尿量 < 0.5 mL/(kg · h)持续 12 h;三阶段肌酐增加 $\geq 200\%$ 或尿量 < 0.3 mL/(kg · h)持续 24 h。Yang Y W 等^[22]观察 101 例 VMC 患者,总住院病死率为 29%,非 AKI 死亡

2 例(5%), AKI 一阶段和二阶段共死亡 5 例(23%), AKI 三阶段死亡 22 例(58%), 多因素回归分析 AKI 三阶段被确定为院内死亡的危险因素, 与非 AKI 患者相比较, $OR=12.3$ ($P<0.01$), 而 AKI 一阶段和二阶段与非 AKI 的预后几乎没有区别。提示 Ccr 和 AKI 三阶段是病毒性心肌炎预后的独立预测因素。

4 心内膜活检(EMB)

心内膜活检是目前确诊病毒性心肌炎的金标准, 但由于为有创操作, 限制了在临床的应用。Kindermann I 等^[23]研究 181 例 VMC 患者, 平均随访 59 个月, 以心因性死亡、心脏移植、全因死亡为终点事件。所有患者均进行了 EMB 检查, 其中 EMB 免疫组化测定阳性患者 91 例(50.3%), 阴性患者 90 例(49.7%)。患者免疫组织化学阳性在心脏移植的单因素分析中, $OR=3.95$ (95% $CI: 1.98 \sim 7.89$, $P<0.01$), 多因素回归分析 $OR=3.37$ (95% $CI: 1.52 \sim 7.44$, $P<0.01$); 全因死亡的单因素分析 $OR=4.98$ (95% $CI: 2.08 \sim 11.96$, $P<0.01$), 多因素回归分析 $OR=5.58$ (95% $CI: 1.90 \sim 16.42$, $P<0.01$), 提示 EMB 免疫组织化学阳性是病毒性心肌炎预后预测因素。

迄今, 病毒性心肌炎的诊断没有普遍认可的临床诊断金标准, 所有现有的治疗方法也都存在争议^[24]。但如能早期识别 VMC 的相关预后预测因素, 给予及时治疗, 对改善 VMC 患儿病情和病情预后有重要意义。

参考文献:

- [1] 孙锐, 沈颖. 小儿内科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 252-255.
- [2] 田杰. 病毒性心肌炎的诊断与治疗[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2005, 20(3): 285-288.
- [3] NAKASHIMA H, KATAYAMA T, ISHIZAKI M, et al. Q wave and non-Q wave myocarditis with special reference to clinical significance [J]. Japanese heart journal, 1998, 39(6): 763-774.
- [4] DANCEA A B. Myocarditis in infants and children: a review for the paediatrician [J]. Paediatrics & child health, 2001, 6(8): 1388-1398.
- [5] INABA O, SATOH Y, ISOBE M, et al. Factors and values at admission that predict a fulminant course of acute myocarditis: data from Tokyo CCU network database [J]. Heart & Vessels, 2017, 32(8): 952-959.
- [6] ABRAR S, ANSARI M J, MITTAL M, et al. Predictors of mortality in paediatric myocarditis [J]. Journal of clinical & diagnostic research, 2016, 10(6): 12-16.
- [7] HSIAO H J, HSIA S H, WU C T, et al. Clinical presentation of pediatric myocarditis in Taiwan [J]. Pediatrics & neonatology, 2011, 52(3): 135-139.
- [8] 李纲, 李玉东. 急性病毒性心肌炎合并房室传导阻滞 46 例临床总结[J]. 医学信息, 2007, 20(4): 640-641.
- [9] ANDERSON B R, SILVER E S, RICHMOND M E, et al. Usefulness of arrhythmias as predictors of death and resource utilization in children with myocarditis [J]. American journal of cardiology, 2014, 114(9): 1400-1405.
- [10] ABE T, TSUDA E, MIYAZAKI A, et al. Clinical characteristics and long-term outcome of acute myocarditis in children [J]. Heart & vessels, 2013, 28(5): 632-638.
- [11] UKENA C, MAHFOUD F, KINDERMANN I, et al. Prognostic electrocardiographic parameters in patients with suspected myocarditis [J]. European journal of heart failure, 2011, 13(4): 398-405.
- [12] SACHDEVA S, SONG X, DHAM N, et al. Analysis of clinical parameters and cardiac magnetic resonance imaging as predictors of outcome in pediatric myocarditis [J]. American journal of cardiology, 2015, 115(4): 499-504.
- [13] KATO S, MORIMOTO S, HIRAMITSU S, et al. Risk factors for patients developing a fulminant course with acute myocarditis [J]. Circulation journal, 2004, 68(8): 734-739.
- [14] 万俊义, 赵世华. 心脏磁共振钆对比剂延迟强化的临床意义及判断预后的价值[J]. 中国医学影像技术, 2012, 28(8): 1600-1603.
- [15] GRÜN S, SCHUMM J, GREULICH S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery [J]. Journal of the american college of cardiology, 2012, 59(18): 1604-1615.
- [16] JI W L, JEONG Y J, LEE G, et al. Predictive value of cardiac magnetic resonance imaging-derived myocardial strain for poor outcomes in patients with acute myocarditis [J]. Korean journal of radiology, 2017, 18(4): 643-654.
- [17] PANKUWEIT S, KLINGEL K. Viral myocarditis: from experimental models to molecular diagnosis in patients [J]. Heart failure reviews, 2013, 18(6): 683-702.
- [18] CHANG H, WANG Y, WU W, et al. Hydrodynamics-based delivery of an interleukin-1 receptor II fusion gene ameliorates rat autoimmune myocarditis by inhibiting IL-1 and Th17 cell polarization [J]. International journal of molecular medicine, 2013, 31(4): 833-840.
- [19] KANEKO K, KANDA T, HASEGAWA A, et al. C-reactive protein as a prognostic marker in lymphocytic myocarditis [J]. Japanese heart journal, 2000, 41(1): 41-47.
- [20] CANTINOTTI M, LAW Y, VITTORINI S, et al. The potential and limitations of plasma BNP measurement in the diagnosis, prognosis, and management of children with heart failure due to congenital cardiac disease: an update [J]. Heart failure reviews, 2014, 19(6): 727-742.
- [21] XU D, ZHAO R C, GAO W H, et al. A risk prediction model for in-hospital mortality in patients with suspected myocarditis [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(7): 782-790.
- [22] YANG Y W, WU C H, KO W J, et al. Prevalence of acute kidney injury and prognostic significance in patients with acute myocarditis [J]. PLoS One, 2012, 7(10): e48055.
- [23] KINDERMANN I, KINDERMANN M, KANDOLF R, et al. Predictors of outcome in patients with suspected myocarditis [J]. Circulation, 2008, 118(6): 639-648.
- [24] CAFORIO A L, PANKUWEIT S, ARBUSTINI E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases [J]. Eur Heart J, 2013, 34(33): 2636-2648.

(编辑:刘雄志)

(收稿日期:2017-12-28 修回日期:2018-02-06)