

暴发性心肌炎患者早期风险评估模型的建立

陈鑫^{1,2}, 林丽梅³, 王来成⁴, 林梅^{1,2}, 游静^{1,2}, 郑璇^{1,2}, 王爱玲^{1,2}, 彭峰^{1,2}

1. 福建医科大学附属第一医院心血管内科, 福建 福州 350005; 2. 福建医科大学附属第一医院滨海院区国家区域医疗中心心血管内科; 3. 长乐区人民医院老年科; 4. 福建医科大学附属协和医院心血管内科

摘要: 目的 探讨识别成人暴发性心肌炎(FM)的潜在危险因素, 建立早期风险评估模型。方法 回顾性分析2013—2021年福建医科大学附属第一医院和2017—2021年福建医科大学附属协和医院收治的268例心肌炎患者。使用多因素logistic回归分析FM的危险因素, 最后纳入筛选出的独立危险因素建立Nomogram风险评估模型, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评估风险评估模型的区分度, 采用决策曲线分析(DCA)评估风险评估模型的临床实用性。结果 本研究共纳入268例心肌炎患者, 其中FM 53例, 非暴发性心肌炎(NFM) 215例。逐步logistic回归分析显示, 年龄($OR=1.869, 95\%CI 1.119\sim 3.120, P=0.017$)、传导阻滞/心动过缓($OR=38.700, 95\%CI 4.191\sim 357.343, P=0.001$)、心包积液(微量: $OR=29.093, 95\%CI 0.393\sim 2155.855, P=0.125$; 少量: $OR=12.449, 95\%CI 1.360\sim 113.976, P=0.026$; 中量: $OR=34.610, 95\%CI 1.185\sim 1010.446, P=0.040$)、氨基末端脑利钠肽前体(NT-ProBNP) ($OR=1.013, 95\%CI 1.000\sim 1.025, P=0.042$)、心肌肌钙蛋白I(cTnI) ($OR=1.170, 95\%CI 1.008\sim 1.358, P=0.038$)、血糖($OR=1.439, 95\%CI 1.179\sim 1.757, P<0.001$)、血钙($OR=0.529, 95\%CI 0.421\sim 0.665, P=0.017$)、左室射血分数(LVEF) ($OR=0.484, 95\%CI 0.264\sim 0.886, P=0.019$)是FM的独立影响因素。基于逐步回归分析结果中的8项独立影响因素建立的Nomogram预测模型具有较好的预测能力, 其ROC曲线下面积(AUC)为0.95($95\%CI 0.94\sim 0.98$)。DCA表明, 模型在较大的阈值内均有较高的获益性。结论 年龄、传导阻滞/心动过缓、心包积液、NT-proBNP、cTnI、血糖、血钙、LVEF是FM的独立影响因素, 根据影响因素构建的Nomogram模型对FM有较高的预测价值。

关键词: 暴发性心肌炎; 风险评估模型; 危险因素; Nomogram模型

Establishment of early risk assessment model for fulminant myocarditis

CHEN Xin^{1,2}, LIN Limei³, WANG Laicheng⁴, LIN Mei^{1,2}, YOU Jing^{1,2}, ZHENG Xuan^{1,2}, WANG Ailing^{1,2}, PENG Feng^{1,2}

1. Department of Cardiology, the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University, Fuzhou, Fujian 350005, China; 2. Department of Cardiology, National Regional Medical Center, Binhai Campus of the First Affiliated Hospital, Fujian Medical University; 3. Department of Geriatric, Fuzhou Changle District People's Hospital; 4. Department of Cardiology, Fujian Medical University Union Hospital

Abstract: **Objective** To identify potential risk factors for adult fulminant myocarditis (FM) and establish a early risk assessment model based on significant factors. **Methods** Retrospective analysis of 268 patients with myocarditis admitted to the first affiliated hospital of Fujian Medical University from 2013—2021 and the Fujian Medical University Union Hospital from 2017—2021. Risk factors for FM identified by multivariate logistic regression analysis were used to create a Nomogram. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to evaluate the differentiation of Nomogram, and decision curve analysis (DCA) was used to evaluate the clinical usefulness. **Results** Of the 268 patients with myocarditis, 215 patients were diagnosed with non-fulminant myocarditis (NFM), and 53 with FM. Stepwise regression analysis showed that age ($OR=1.869, 95\%CI 1.119\sim 3.120, P=0.017$), conduction block or bradycardia ($OR=38.700, 95\%CI 4.191\sim 357.343, P=0.001$), hydropericardium (trace: $OR=29.093, 95\%CI 0.393\sim 2155.855, P=0.125$; small: $OR=12.449, 95\%CI 1.360\sim 113.976, P=0.026$; medium: $OR=34.610, 95\%CI 1.185\sim 1010.446, P=0.040$), N-terminal pro-B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) ($OR=1.013, 95\%CI 1.000\sim 1.025, P=0.042$), cardiac troponin I (cTnI) ($OR=1.170, 95\%CI 1.008\sim 1.358, P=0.038$), blood glucose ($OR=1.439, 95\%CI 1.179\sim 1.757, P<0.001$), blood calcium ($OR=0.529, 95\%CI 0.421\sim 0.665, P=0.017$) and left ventricular ejection fraction (LVEF) ($OR=0.484, 95\%CI 0.264\sim 0.886, P=$

doi:10.16439/j.issn.1673-7245.2024.09.013

基金项目:福建省自然科学基金(2022J01692);福建省科技创新联合资金项目(2021Y9121);福建省对外合作项目(2021I0013)

通信作者:彭峰, E-mail: pengfengfuzhou@126.com(陈鑫, 林丽梅并列第一作者)

0.019) were independent influencing factors for FM. The Nomogram model based on the eight influencing factors had good prediction effect. The area under the ROC curve (AUC) was 0.95 (95% CI 0.94–0.98).

Conclusion Age, conduction block or bradycardia, hydropericardium, NT-proBNP, cTnI, blood glucose, blood calcium, and LVEF were independent risk factors for FM, and the Nomogram model constructed on the basis of risk factors had a high predictive value for FM.

Keywords: fulminant myocarditis; risk assessment model; risk factors; Nomogram model

心肌炎是年轻人猝死的主要原因之一,特别是暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM),它会迅速发展为致命性心律失常、心源性休克和心力衰竭^[1]。虽然循环支持、原位心脏移植和针对疾病的治疗越来越多,但由于诊断和开始循环支持的延迟,FM的死亡率可达40%~70%^[2]。有研究表明,FM患者的心功能和长期预后较差^[3]。早期有效预测和评估FM的发生对指导临床早干预、早治疗尤为重要。虽然近年来已经建立了几种预测心肌炎预后的模型^[4-5],但目前对FM的风险评估和预测预警系统还没有达成共识。Xu等^[4]研究表明,平均动脉压、肌酐、血尿素氮、D-二聚体、天冬氨酸转氨酶、心肌肌钙蛋白I(cardiac troponin I, cTnI)和室壁运动异常与FM相关。笔者对福建省两家三甲医院收治的268例心肌炎患者进行回顾性分析,旨在找出FM的潜在危险因素,并建立Nomogram风险评估模型,为今后的研究提供更多的信息,以便于临床应用。

1 对象与方法

1.1 对象 回顾性选取福建医科大学附属第一医院2013—2021年和福建医科大学附属协和医院2017—2021年首次就诊的268例心肌炎患者作为研究对象。以中华医学会心血管病学分会颁布的《成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识》^[6],将出现恶性心律失常、严重心力衰竭、低血压、心源性休克及使用血管活性药物的患者分为FM组,其余患者纳入非暴发性心肌炎组(non-fulminant myocarditis, NFM)。

纳入标准:符合2013年欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)心肌炎病因、诊断、管理和治疗共识中心肌炎的诊断标准^[1]。排除标准:①冠心病;②有基础心脏病和可解释目前症状的心外疾病(例如瓣膜病、先天性心脏病、甲状腺功能亢进等)。本研究已得到福建医科大学附属第一医院机构伦理委员会批准(No: MRCTA, ECFAH of FMU [2021]072),由于本研究为回顾性分析研究,经伦理委员会同意,所有患者均免除签署知情同意书。

1.2 观察指标 采集患者本次入院基础资料:①性别、年龄、糖尿病病史、高血压史、吸烟史、入院时收缩

压、舒张压等;②入院首次实验室指标,包括血常规、血生化指标、C反应蛋白、降钙素原、D-二聚体、凝血功能、cTnI、氨基末端脑利尿钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)等;③辅助检查,如心电图和心脏彩超资料。

1.3 统计学方法 应用R3.6.1和SPSS 23.0软件进行统计分析。计量资料行正态分布及方差齐性检验,符合正态分布的计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;非正态分布的计量资料以中位数(P_{25}, P_{75})表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。在多因素logistic回归分析中,采用逐步法筛选影响因素,应用“rms”程序包建立预测FM的列线图模型,采用赤池信息准则(Akaike information criterion, AIC)、贝叶斯信息准则(Bayesian information criterion, BIC)、似然比检验(likelihood ratio test, LR test)评价模型拟合优良性,采用受试者工作特征曲线(receiver operator characteristic curve, ROC曲线)评价模型的诊断效能,采用曲线下面积(area under curve, AUC)决策曲线分析(decision curve analysis, DCA)、净重新分类指数(net reclassification index, NRI)及综合判别改善指数(integrated discrimination improvement, IDI)评估模型的预测效率和临床适用性。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入268例心肌炎患者,其中53例为FM。对比两组患者的临床资料,单因素分析结果发现,两组间性别、高血压史、吸烟、饮酒比例、心率、体重指数、ST-T改变、C反应蛋白、降钙素原、总胆红素、血脂等资料差异无统计学意义($P > 0.05$),而年龄、糖尿病病史、血压、传导阻滞/心动过缓、QRS间期、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、心包积液、NT-proBNP、cTnI、血乳酸、中性粒细胞数、血清白蛋白、乳酸脱氢酶等资料差异有统计学意义($P < 0.05$);见表1。

表 1 FM 组与 NFM 组的基线资料

组别	例数	男性 [例(%)]	年龄 (岁)	高血压 [例(%)]	糖尿病 [例(%)]	吸烟 [例(%)]	饮酒 [例(%)]	收缩压 (mmHg)
NFM	215	139(64.7)	36.05±18.55	31(14.4)	17(7.9)	51(23.7)	46(21.4)	119.61±18.66
FM	53	29(54.7)	47.57±15.17	7(13.2)	13(24.5)	17(32.1)	14(26.4)	102.19±19.00
$\chi^2/t/Z$ 值		1.794	−4.187	0.051	11.816	1.567	0.617	6.066
P 值		0.180	<0.001	0.821	0.001	0.211	0.432	<0.001

组别	舒张压 (mmHg)	心率 (次/min)	体重指数 (kg/m ²)	白细胞 (×10 ⁹ /L)	血红蛋白 (g/L)	中性粒细胞数 (×10 ⁹ /L)	淋巴细胞数 (×10 ⁹ /L)	单核细胞数 (×10 ⁹ /L)
NFM	71.22±11.97	86.21±18.57	22.13±3.54	9.28±4.99	136.33±21.14	5.58(3.65,8.25)	1.58±0.68	0.59±0.36
FM	66.51±11.55	89.08±25.38	22.92±3.59	11.24±11.01	135.02±17.65	6.69(4.87,10.04)	1.26±0.68	0.57±0.47
$\chi^2/t/Z$ 值	2.583	−0.932	−1.451	−1.933	0.417	−2.512	3.069	0.340
P 值	0.010	0.352	0.148	0.054	0.677	0.012	0.002	0.734

组别	血小板计数 (×10 ⁹ /L)	NT-proBNP (ng/L)	cTnI (μg/L)	D-二聚体 (mg/L)	INR	血尿酸 (mmol/L)	糖化血红蛋白 (%)
NFM	227.03±83.91	1 686.30(185.60,4 081.00)	0.56(0.06,1.75)	0.42(0.22,0.83)	1.09±0.31	2.85±2.12	5.60(5.30,6.00)
FM	202.62±93.76	11 480.45(5 057.00,14 300.00)	4.10(1.60,10.00)	2.26(0.88,6.01)	1.20±0.29	4.54±3.52	5.65(5.40,7.15)
$\chi^2/t/Z$ 值	1.852	−9.149	−6.980	−6.990	−2.343	−4.485	−1.870
P 值	0.065	<0.001	<0.001	<0.001	0.020	0.001	0.061

组别	C 反应蛋白 (mg/L)	降钙素原 (ng/mL)	总胆红素 (μmol/L)	直接胆红素 (μmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)	甘油三酯 (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)
NFM	15.15(5.06,46.34)	0.07(0.05,0.22)	11.60(8.33,15.97)	4.10(2.90,5.65)	3.61(3.09,4.26)	0.97(0.66,1.32)	2.36(1.83,2.97)	0.99(0.83,1.19)
FM	22.59(12.57,56.98)	0.20(0.07,0.62)	12.95(8.97,19.27)	5.25(3.73,7.35)	3.58(3.01,4.09)	1.11(0.78,1.56)	2.53(1.99,2.89)	0.90(0.64,1.05)
$\chi^2/t/Z$ 值	−2.025	−2.925	−1.711	−2.398	−0.591	−1.844	−0.748	−2.863
P 值	0.043	0.003	0.087	0.016	0.554	0.065	0.454	0.004

组别	血糖 (mmol/L)	血清白蛋白 (g/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	血尿素氮 (mmol/L)	血肌酐 (μmol/L)
NFM	6.33±3.03	38.69±5.31	33.00(20.00,63.50)	43.00(25.75,88.00)	5.06±3.42	79.63±79.05
FM	11.60±5.95	35.57±4.69	126.00(63.00,332.00)	208.00(109.00,398.00)	9.56±5.97	101.82±60.63
$\chi^2/t/Z$ 值	−9.085	3.916	−8.025	−7.804	−7.251	−1.909
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.057

组别	血尿酸 (μmol/L)	CK (U/L)	CK-MB (U/L)	乳酸脱氢酶 (U/L)	血钾 (mmol/L)
NFM	336.26±122.84	219.50(97.50,585.00)	22.80(14.00,48.85)	367.00(239.00,631.00)	3.90(3.65,4.23)
FM	419.65±183.92	798.00(319.00,1 351.00)	75.80(38.00,122.00)	1 010.00(664.00,1 517.00)	4.19(3.87,4.59)
$\chi^2/t/Z$ 值	−3.971	−5.349	−5.885	−8.084	−3.025
PP 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.002

组别	血钠 (mmol/L)	血氯 (mmol/L)	血钙 (mmol/L)	游离 T3 (pmol/L)	游离 T4 (pmol/L)	促甲状腺素 (mU/L)
NFM	139.05(136.70,141.40)	102.00(100.00,104.77)	2.24±0.15	4.86±2.84	16.05±7.13	1.62(0.85,2.63)
FM	134.40(130.00,137.80)	98.00(96.00,102.90)	2.10±0.15	3.38±1.43	15.85±4.95	0.66(0.34,1.23)
$\chi^2/t/Z$ 值	−6.124	−4.406	6.086	3.677	0.193	−3.892
P 值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.847	<0.001

组别	传导阻滞/ 心动过缓 [例(%)]	ST-T 改变 [例(%)]	QRS 间期 (s)	QTc (s)	Sv1 (mV)	Rv5 (mV)	LA (cm)	LVEDD (cm)
NFM	31(14.4)	96(44.7)	0.09(0.09,0.10)	0.43(0.41,0.45)	0.72(0.44,1.06)	1.21(0.89,1.60)	3.35(3.01,3.82)	4.69(4.46,5.02)
FM	32(60.4)	19(36.5)	0.14(0.10,0.17)	0.45(0.43,0.50)	0.21(0.05,0.54)	0.48(0.18,0.66)	3.58(3.30,3.98)	4.88(4.53,5.12)
$\chi^2/t/Z$ 值	49.945	1.345	−6.319	−3.224	−5.536	−6.754	−1.883	−1.577
P 值	<0.001	0.246	<0.001	0.001	<0.001	<0.001	0.060	0.115

续表 1

组别	LVESD (cm)	IVST (cm)	LVEF (%)	E/E'	心包积液[例(%)]			
					无	微量	少量	中量
NFM	3.05(2.80,3.35)	0.94(0.85,1.03)	61.47±10.60	9.87±4.67	183(85.1)	8(3.7)	21(9.8)	3(1.4)
FM	3.63(3.40,4.18)	1.09(0.93,1.23)	42.60±13.93	15.15±6.17	22(41.5)	6(11.3)	20(37.7)	5(9.4)
$\chi^2/t/Z$ 值	-5.990	-3.320	10.862	-6.888			46.215	
<i>P</i> 值	<0.001	0.001	<0.001	<0.001			<0.001	

注:正态分布计量资料以($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布计量资料以中位数(P_{25},P_{75})表示。1 mmHg=0.133 kPa。FM 为暴发性心肌炎;NFM 为非暴发性心肌炎;NT-proBNP 为氨基末端脑利钠肽前体;cTnI 为心肌肌钙蛋白 I;INR 为国际标准化比值;LDL-C 为低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C 为高密度脂蛋白胆固醇;ALT 为丙氨酸转氨酶;AST 为天门冬氨酸转氨酶;CK 为肌酸激酶;CK-MB 为肌酸激酶同工酶;QTc 为按心率校正的 QT 间期;S_{V1} 为 V₁ 导联 S 波最大振幅;R_{V5} 为 V₅ 导联 R 波最大振幅;LA 为左心房房内径;LVEDD 为左心室舒张末期内径;LVESD 为左心室收缩末期内径;IVST 为室间隔厚度;LVEF 为左室射血分数;E/E' 为舒张早期二尖瓣口峰值流速/二尖瓣环舒张早期运动速度。

2.2 logistic 回归分析 单因素回归分析提示年龄、糖尿病、收缩压、传导阻滞/心动过缓、LVEF、心包积液、NT-proBNP、cTnI、D-二聚体、中性粒细胞百分比、血糖、血清白蛋白、血尿素氮、ALT、AST、CK-MB、血钙是发生 FM 的影响因素($P<0.05$),见表 2。将 logistic 回归分析筛选的因素为自变量,以发生 FM 为因变量,进行逐步 logistic 回归分析,结果显示,年龄、传导阻滞/心动过缓、心包积液、NT-proBNP、cTnI、血糖、血钙、LVEF 是发生 FM 的独立影响因素($P<0.05$)。见表 3。

表 2 FM 相关因素的 logistic 回归分析($n=268$)

模型	自变量	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>	<i>P</i> 值
未调整	年龄(+10 岁)	0.330	0.084	15.383	1.391	1.179~1.640	<0.001
	糖尿病	1.331	0.407	10.687	3.785	1.704~8.408	0.001
	收缩压(+10 mmHg)	-0.571	0.106	28.971	0.565	0.459~0.696	<0.001
	传导阻滞/心动过缓	2.202	0.341	41.605	9.045	4.632~17.66	<0.001
	LVEF(+10%)	-0.218	0.057	14.570	0.804	0.719~0.899	<0.001
	心包积液 无			38.484	1.000		
	微量	1.831	0.585	9.784	6.239	1.981~19.647	0.002
	少量	2.070	0.385	28.837	7.922	3.722~16.862	<0.001
	中量	2.629	0.764	11.832	13.864	3.099~62.016	0.001
	NT-proBNP(+100 pg/mL)	0.020	0.003	36.621	1.020	1.013~1.026	<0.001
	cTnI(+1 μ g/L)	0.196	0.037	27.449	1.219	1.133~1.311	<0.001
	D-二聚体(mg/L)	0.196	0.049	16.256	1.216	1.106~1.338	<0.001
	中性粒细胞百分比(%)	0.057	0.014	15.892	1.059	1.029~1.089	<0.001
	血糖(mmol/L)	0.315	0.052	36.497	1.370	1.237~1.517	<0.001
	血清白蛋白(g/L)	-0.115	0.031	13.703	0.900	0.850~0.953	<0.001
	血尿素氮(mmol/L)	0.218	0.042	26.215	1.243	1.144~1.351	<0.001
	ALT(+100 U/mL)	0.717	0.144	24.729	2.049	1.544~2.718	<0.001
	AST(+100 U/mL)	0.388	0.098	15.546	1.474	1.215~1.787	<0.001
	CK-MB(+10 U/mL)	0.088	0.021	16.938	1.092	1.047~1.138	<0.001
	血钙(+0.1 mmol/L)	-0.649	0.117	30.683	0.529	0.421~0.665	<0.001
调整*	收缩压(+10 mmHg)	-0.618	0.114	29.629	0.539	0.431~0.673	<0.001
	传导阻滞/心动过缓	2.278	0.388	34.478	9.762	4.563~20.885	<0.001
	LVEF(+10%)	-0.248	0.066	14.366	0.780	0.686~0.887	<0.001
	心包积液 无			35.471	1.000		
	微量	2.497	0.653	14.600	12.143	3.374~43.708	0.002
	少量	2.226	0.440	25.563	9.267	3.909~21.968	<0.001
	中量	2.669	0.874	9.324	14.430	2.601~80.048	0.002
	NT-proBNP(+100 ng/L)	0.022	0.004	35.592	1.022	1.014~1.029	<0.001
	cTnI(+1 μ g/L)	0.211	0.041	27.172	1.236	1.141~1.338	<0.001

续表 2

模型	自变量	B	SE	Wald χ^2 值	OR 值	95%CI	P 值
	D-二聚体(mg/L)	0.160	0.052	9.502	1.173	1.060~1.299	0.002
	中性粒细胞百分比(%)	0.045	0.015	9.542	1.046	1.017~1.077	0.002
	血糖(mmol/L)	0.356	0.065	30.087	1.423	1.252~1.616	<0.001
	血清白蛋白(g/L)	-0.076	0.031	5.842	0.927	0.871~0.986	0.016
	血尿素氮(mmol/L)	0.203	0.044	20.986	1.225	1.123~1.337	<0.001
	ALT(+100 U/mL)	0.675	0.150	20.111	1.964	1.462~2.638	<0.001
	AST(+100 U/mL)	0.354	0.101	12.434	1.425	1.170~1.736	<0.001
	CK-MB(+10 U/mL)	0.090	0.021	17.674	1.094	1.049~1.141	<0.001
	血钙(+0.1 mmol/L)	-0.613	0.120	25.936	0.542	0.428~0.686	<0.001

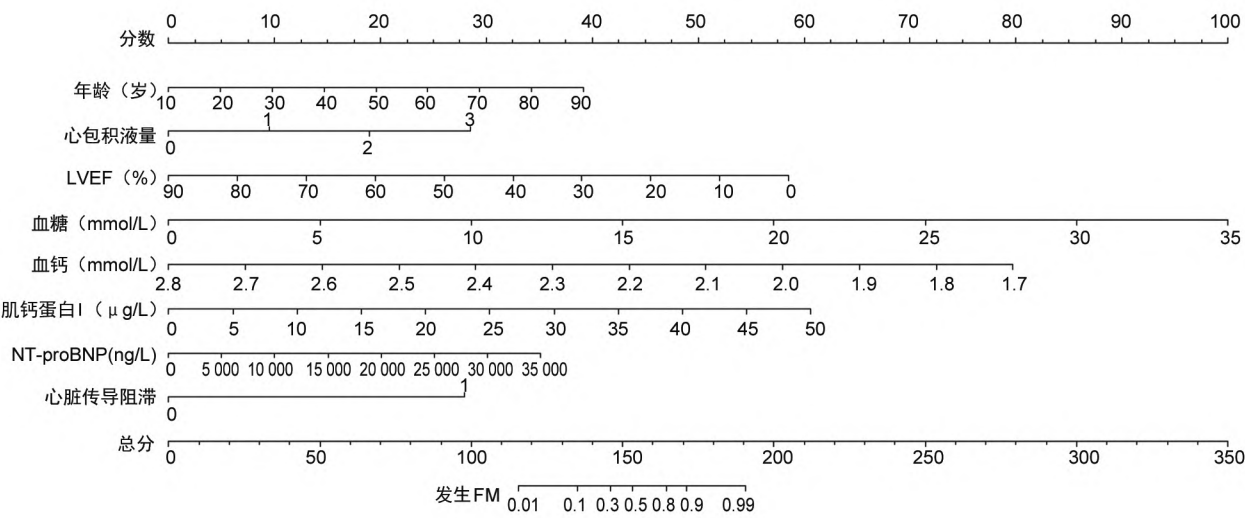
注:*校正了年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒。FM 为暴发性心肌炎;LVEF 为左室射血分数;NT-proBNP 为氨基末端脑利钠肽前体;cTnI 为心肌肌钙蛋白 I;ALT 为丙氨酸转氨酶;AST 为天冬氨酸转氨酶;CK-MB 为肌酸激酶同工酶。

表 3 心肌炎患者发生 FM 的影响因素的逐步 logistic 回归分析($n=268$)

自变量	B	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
年龄(+10 岁)	0.351	0.162	4.705	0.030	1.421	1.034~1.952
传导阻滞/心动过缓	3.275	0.706	21.522	<0.001	26.445	6.628~105.505
心包积液 无			16.907	0.001		
微量	3.113	1.200	6.732	0.009	22.488	2.141~236.276
少量	2.761	0.794	12.085	0.001	15.814	3.334~74.981
中量	3.898	1.194	10.650	0.001	49.280	4.743~511.957
NT-proBNP(+100 ng/L)	0.008	0.004	4.537	0.033	1.008	1.000~1.015
cTnI(+1 μ g/L)	0.190	0.058	10.541	0.001	1.209	1.078~1.355
血糖(mmol/L)	0.240	0.061	15.376	<0.001	1.272	1.127~1.434
血钙(+0.1 mmol/L)	-0.587	0.200	8.584	0.003	0.556	0.375~0.823
LVEF	-0.246	0.066	14.366	0.013	0.823	0.699~0.947

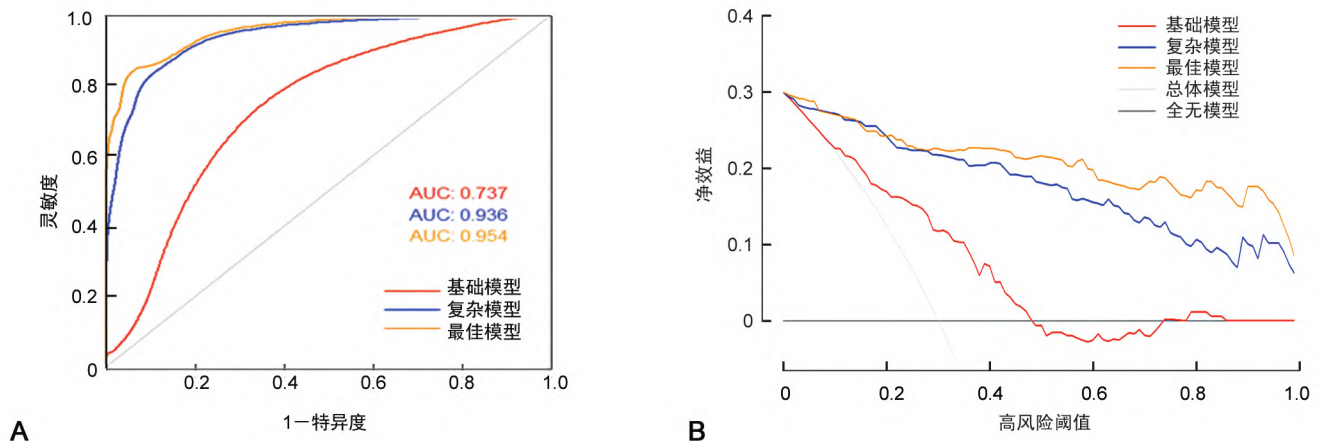
注:FM 为暴发性心肌炎;NT-proBNP 为氨基末端脑利钠肽前体;cTnI 为心肌肌钙蛋白 I;LVEF 为左室射血分数。

2.3 FM 风险评估模型的建立及评价 基于 8 项独立影响因素建立发生 FM 的风险评估模型,见图 1。ROC 曲线分析显示,该模型 ROC 曲线下面积(area under the curve,AUC)为 0.95(95%CI 0.94~0.96),提示模型区分度良好,见图 2A。DCA 显示,模型在较大的阈值内均有较高的获益性,表现出较好的临床实用性,见图 2B。其优势同样在多种比较检验中得到验证,见表 4。



注:FM 为暴发性心肌炎;LVEF 为左室射血分数;NT-proBNP 为氨基末端脑利钠肽前体。

图 1 FM 的风险评估模型($n=268$)



注:A为ROC曲线分析;B为DCA。基础模型包括年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒;复杂模型包括基础模型+cTnI、血钙、NT-proBNP、传导阻滞/心动过缓、LVEF;最佳模型包括年龄、传导阻滞/心动过缓、心包积液、NT-proBNP、cTnI、血糖、血钙、LVEF;ROC分析提示复杂模型(AUC=0.936)、基础模型(AUC=0.737)准确度较高,最佳模型(AUC=0.954)和复杂模型的精度高于基础模型。FM为暴发性心肌炎;cTnI为心肌肌钙蛋白I;NT-proBNP为氨基末端脑利钠肽前体;LVEF为左室射血分数;ROC曲线为受试者工作特征曲线;DCA为决策曲线分析。

图2 FM风险评估模型的ROC曲线分析和DCA($n=268$)

表4 3种模型比较检验($n=268$)

模型	AIC	BIC	LR test P 值	HL test	NRI(95%CI)	IDI(95%CI)	AUC(95%CI)	AUC 比较 Z 值/P 值
基础	250.904	276.041		0.523			0.737 (0.678~0.812)	
复杂	145.420	176.680	<0.001 ^a	0.802	0.679 (0.512~0.845)	0.461 (0.370~0.552)	0.936 (0.908~0.974)	4.738/<0.001 ^a
最佳	108.998	152.090	<0.001 ^a	0.915	0.193 (0.073~0.313)	0.100 (0.048~0.152)	0.954 (0.942~0.976)	0.818/0.413 ^b

注:基础模型包括年龄、性别、高血压、糖尿病、吸烟、饮酒;复杂模型包括基础模型+cTnI、血钙、NT-proBNP、传导阻滞/心动过缓、LVEF;最佳模型包括年龄、传导阻滞/心动过缓、心包积液、NT-proBNP、cTnI、血糖、血钙、LVEF。cTnI为心肌肌钙蛋白I;NT-proBNP为氨基末端脑利钠肽前体;LVEF为左室射血分数;AIC为赤池信息准则;BIC为贝叶斯信息准则;LR test为似然比检验;HL test为Hosmer-Lemeshow逻辑回归的拟合度检验,数值越大说明模型拟合度越佳;NRI为净重分类改善度;IDI为综合区分改善度;AUC为受试者工作特征曲线下面积。^a代表与基础模型比较;^b代表与复杂模型比较。AIC、BIC均为衡量统计模型拟合优良性的一种标准,数值越小,代表统计模型拟合优良性越佳。

3 讨论

FM的病理生理机制包括病毒直接损伤以及免疫介导的心肌损伤,异常的免疫系统激活、过度的巨噬细胞极化和在组织器官中聚集所致的间接损伤是导致患者病情急剧恶化的重要病理生理机制^[6]。FM具有起病急,进展快,早期病死率高等特点。一旦怀疑或拟诊本病,需高度重视,尽早识别,快速反应,多学科合作,全力救治,帮助患者度过危险期。本研究分析了导致急性心肌炎不良结局的因素。通过对福建省福州市两家三甲医院268例心肌炎住院患者的回顾性分析,本研究发现了8个与FM显著相关的独立影响因素,并以此构建列线图风险评估模型。本研究结果有助于加强我们对心肌炎由普通向重症发展的早期识别。

从20世纪末开始,一些研究试图确定导致心肌炎发生和发展的流行病学特征、临床表现、实验室生物标志物等^[7-8]。但各研究中确定的重要因素往往不尽相同,除了样本量小导致统计学能力不足外,在很多情况下,这种差异性可能归因于混杂因素的干扰。越来

越多研究表明,LVEF和传导阻滞与发生FM有关^[9-10],与本研究结果一致。Lurz等^[11]研究提示,评估心包积液并不能提高心脏磁共振(cardiovascular magnetic resonance,CMR)对疑似心肌炎患者的诊断能力。然而,逐步logistic回归分析提示心包积液是一个很强的预测指标,需要进一步研究进行验证。Liu等^[12]发现年龄、血肌酐和LVEF是急性FM患者住院期间死亡和1年内发生主要不良心血管事件、全因死亡和心力衰竭的有效预测因子。本研究发现,入院时NT-proBNP浓度和cTnI浓度也可作为成人急性心肌炎患者风险评估的有价值的生物标志物,这与既往研究一致^[13-14]。在急性心肌炎中,心肌组织炎症过程引起的水肿可能会增加壁应力,诱导神经激素轴的激活,最终导致B型钠尿肽的释放^[15]。Kaya等^[14]研究发现,对心肌损伤释放的肌钙蛋白产生自身免疫反应可能引起心力衰竭加重。本研究观察到血糖水平也会增加FM发生的风险。可能的原因是炎症因子风暴导致胰岛素抵抗。本研究观察到血钙水平是FM早期预测的重要指标,这在既往心肌炎研究中未见报道。但是,

血清钙离子水平作为胰腺炎、新型冠状病毒感染等感染性疾病的预后指标已经得到广泛认可^[16-17],一方面钙离子可以作为反映感染程度的重要指标,在炎症状态下细胞膜受损可通过促进钙离子内流、甲状旁腺素分泌障碍等机制引起血清钙的继发降低^[17-18],另一方面,在 FM 中,自身免疫反应和凝血系统激活都起到至关重要的作用^[19],而钙离子作为多条信号通路的第二信使参与自身免疫反应和凝血系统的激活,可能参与促进心肌损害,继而引起血钙降低。鉴于心肌炎症状的临床进展是一个多步骤、多因素的进展,因此不太可能有任何单一因素在这一过程中发挥主要作用。经逐步回归分析,本研究发现年龄、传导阻滞/心动过缓、心包积液、NT-proBNP、cTnI、血糖、血钙、LVEF 是发生 FM 的独立影响因素,为了阐明这一问题,笔者用这些影响因素建立列线图风险评估模型,显示该模型具有良好的预测能力和准确性。

本研究的局限性:首先,本研究是一项回顾性研究,在理想情况下需前瞻性验证;其次,所有患者急性心肌炎诊断均基于临床参数、临床病程和排除冠状动脉疾病,而非病理学,缺乏心脏磁共振成像支持;第三,进一步验证方面包括在多中心试验中纳入更大的患者人群,不仅评估早期识别 FM 的能力,且进一步确定在诊断时接受不同治疗方案患者间的结局差异。

综上所述,本研究结果证明,年龄、传导阻滞/心动过缓、心包积液、NT-proBNP、cTnI、血糖、血钙、LVEF 是发生 FM 的独立影响因素。更重要的是,基于这 8 个因素构建的列线图风险评估模型有助于识别重型或危重型症状的 NFM 高危患者。

本主题国内外已有的结论
• 国内外尚无早期预测 FM 的确切指标。
本文特色与见解
• 血钙水平是 FM 早期预测的重要指标。
• 年龄、传导阻滞/心动过缓、心包积液、NT-proBNP、cTnI、血糖、血钙、LVEF 是 FM 的独立影响因素,根据影响因素构建的列线图模型对 FM 有较高诊断评估价值。

参考文献

[1] Caforio AL, 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, 2648a-2648d.

[2] Kociol RD, Cooper LT, Fang JC, et al. Recognition and initial management of fulminant myocarditis: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2020, 141(6):e69-e92.

[3] Ammirati E, Cipriani M, Lilliu M, et al. Survival and left ven-

tricular function changes in fulminant versus nonfulminant acute myocarditis[J]. Circulation, 2017, 136(6):529-545.

[4] Xu G, Chen F, Zhao W, et al. Establishment and assessment of a Nomogram model for predicting the risk of fulminant myocarditis: a STROBE compliant cross-sectional study[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(17):e25317.

[5] Sun X, Xie N, Guo M, et al. Establishment of a nomogram for predicting early death in viral myocarditis[J]. Cardiol Res Pract, 2021, 2021:9947034.

[6] 中华医学会心血管病学分会精准医学学组, 中华心血管病杂志编辑委员会, 成人暴发性心肌炎工作组. 成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识[J]. 内科急危重症杂志, 2017, 23(6):443-453.

[7] 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.

[8] Gräni C, Eichhorn C, Biere L, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance tissue characterization in risk stratifying patients with suspected myocarditis[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 70(16):1964-1976.

[9] Chen J, Chen S, Li Z, et al. Role of electrocardiograms in assessment of severity and analysis of the characteristics of ST elevation in acute myocarditis: a two-centre study[J]. Exp Ther Med, 2020, 20(5):20.

[10] Blissett S, Chocron Y, Kovacina B, et al. Diagnostic and prognostic value of cardiac magnetic resonance in acute myocarditis: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Cardiovasc Imaging, 2019, 35(12):2221-2229.

[11] Lurz P, Eitel I, Klieme B, et al. The potential additional diagnostic value of assessing for pericardial effusion on cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis [J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2014, 15(6):643-650.

[12] Liu L, Yang X, Gu Y, et al. Predictive value of the age, creatinine, and ejection fraction (ACEF) score in patients with acute fulminant myocarditis[J]. Front Physiol, 2021, 12:596548.

[13] Zhao Y, Lyu N, Zhang W, et al. Prognosis implication of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in adult patients with acute myocarditis[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9:839763.

[14] Kaya Z, Goser S, Buss SJ, et al. Identification of cardiac troponin I sequence motifs leading to heart failure by induction of myocardial inflammation and fibrosis[J]. Circulation, 2008, 118(20):2063-2072.

[15] Moady G, Perlmutter S, Atar S. The prognostic value of natriuretic peptides in stable patients with suspected acute myocarditis: a retrospective study[J]. J Clin Med, 2022, 11(9):2472.

[16] Kumar G, Saini RP, Rani A. Study of correlation of serum calcium level with disease severity in dengue patients[J]. J Assoc Physicians India, 2022, 70(4):11-12.

[17] Liu J, Han P, Wu J, et al. Prevalence and predictive value of hypocalcemia in severe COVID-19 patients [J]. J Infect Public Health, 2020, 13(9):1224-1228.

[18] Ardehali SH, Dehghan S, Baghestani AR, et al. Association of admission serum levels of vitamin D, calcium, phosphate, magnesium and parathormone with clinical outcomes in neurosurgical ICU patients[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):2965.

[19] Kong F, You H, Zheng K, et al. The crosstalk between pattern-recognition receptor signaling and calcium signaling[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 192:745-756.

收稿日期:2023-12-28 责任编辑:陈小明