

• 经验交流 •

肌钙蛋白 T 对暴发性心肌炎患儿病情评估
的效能研究*左超¹ 卢秀兰¹ 陈智¹ 肖云彬¹ 王野峰¹ 向金星¹ 王祥¹

[摘要] 本研究探索肌钙蛋白 T(cTnT)对暴发性心肌炎病情评估的效能。通过回顾性分析 2013 年 1 月—2021 年 5 月我院暴发性心肌炎患儿 cTnT 水平诊断不同病情严重程度的 ROC 曲线,根据约登指数计算其对病情严重程度评估最佳的界值,分析以界值分组的两组间患儿病情严重程度。最终 82 例患儿纳入研究,男 42 例,女 40 例;年龄(4.97±4.66)岁;cTnT 水平为 1.32(0.25,4.94) ng/mL,发生死亡 9 例,ECMO 治疗 7 例,撤机后存活 5 例,临时起搏治疗 14 例,未经 ECMO 治疗存活的病例 68 例,cTnT 诊断死亡和需 ECMO 治疗的高危患儿 AUC 为 0.84(0.73,0.96) ng/mL,诊断发生室性心动过速的 AUC 为 0.79(0.61,0.95),诊断高度房室传导阻滞的 AUC 为 0.74(0.64,0.85);cTnT 在临界值为 1.0 ng/mL 时预测高危组和低危组的灵敏度和特异度分别为 92.31%和 55.07%,cTnT≥1.0 ng/mL 的患儿有更高的脏器功能损伤水平和恶性心律失常发生率($P<0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果表明 cTnT≥1.0 ng/mL 是高危组的危险因素。cTnT≥1.0 ng/mL 时,提示患儿有高危的可能,需评估及时转运至有行 ECMO 治疗条件医院。

[关键词] 肌钙蛋白 T;暴发性心肌炎;儿童;体外膜肺

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2022.09.012

[中图分类号] R542.2 **[文献标志码]** B

The research for efficacy of troponin T in evaluating the severity of fulminant myocarditisZUO Chao LU Xiulan CHEN Zhi XIAO Yunbin WANG Yefeng
XIANG Jinxing WANG Xiang

(Department of Cardiology, Hunan Children's Hospital, Changsha, 410007, China)

Corresponding author: LU Xiulan, E-mail: luxiulan2014@163.com

Summary The efficacy of troponin T in evaluating the severity of fulminant myocarditis is explored. Through retrospective analysis of the ROC curve of different disease severity diagnosed by troponin T level in children with fulminant myocarditis in our hospital from January 2013 to may 2021, the best cut-off value of disease severity was calculated according to Youden index, and the disease severity between the two groups grouped by bounds was analyzed. Eighty-two children with fulminant myocarditis were included in the study, including 42 males and 40 females, aged (4.97±4.66) years old; cTnT level was 1.32(0.25, 4.94) ng/mL, 9 cases died, 7 cases were treated with ECMO, and 5 cases survived after removing the machine, 14 cases were treated with temporary pacing therapy, 68 cases survived without ECMO treatment, the AUC of high-risk children diagnosed with cTnT and requiring ECMO treatment was 0.84(0.73, 0.96), and the AUC for the diagnosis of ventricular tachycardia was 0.79(0.61, 0.95), the AUC for the diagnosis of high-grade atrioventricular block was 0.74(0.64, 0.85). When the cut-off value was 1.0 ng/mL, the sensitivity and specificity of predicting the high-risk group and the low-risk group were 92.31% and 55.07% respectively, children with cTnT higher than 1.00 had a higher level of organ damage and the incidence of malignant arrhythmia ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that cTnT≥1.0 ng/mL was a risk factor for high risk group. When the cTnT≥1.0 ng/mL, it indicates that children have a higher risk. It is necessary to evaluate and transfer them to a hospital with ECMO treatment conditions in a timely manner.

Key words troponin T; acute fulminant myocarditis; children; ECMO

*基金项目:湖南省卫生健康委科研课题计划(No:202206013769)

¹湖南省儿童医院心血管内科(长沙,410007)

通信作者:卢秀兰,E-mail:luxiulan2014@163.com

儿童暴发性心肌炎严重威胁着儿童的生命健康,做到对危重病例的早期识别对降低病死率,积极采取全面的支持治疗并改善预后具有积极意义^[1]。暴发性心肌炎起病隐匿,始发表现往往以心外症状如呕吐、腹痛、乏力、晕厥等为主,容易误诊为其他系统疾病^[2],增加了早期识别的难度。普通心肌酶谱在早期变化不敏感,不能作为早期判断的指标,而肌钙蛋白 T(cTnT)在心肌损伤后数小时内即可增高,其变化水平直接反映心肌受累严重程度,是对暴发性心肌炎病情评估的优异指标。本研究拟对 cTnT 增高水平与病情严重程度进行分析,建立其与病情严重性的联系,指导临床更好地根据 cTnT 水平对暴发性心肌炎患儿进行分级诊疗。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性收集 2013 年 1 月—2021 年 5 月于湖南省儿童医院重症监护病房和心血管内科住院治疗的暴发性心肌炎 82 例患儿纳入研究,男 42 例,女 40 例;年龄(4.97±4.66)岁。诊断标准^[3-4]:符合心肌炎诊断标准且合并以下 1 种以上情况:有阿斯综合征或心源性休克或急性新功能不全表现;超声心动图可见弥漫性室壁运动减弱;明显心电图改变如高度房室传导阻滞、异位心动过速、广泛 ST-T 改变。排除标准:实验室检查数据缺失病例,合并其他严重影响心血管系统功能的基础疾病的患儿。通过 ECMO 治疗存活(5 例)和院内死亡(9 例)的患儿,病情严重程度更高,定义为高危组;无须 ECMO 治疗且存活的 68 例患儿定义为低危组。

1.2 方法

cTnT 采用电化学发光全自动免疫分析仪对血浆和血清进行检测,选取入院第一次 cTnT 纳入本研究分析。其他血生化参数和检查结果:肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸水平、肌酐、尿素氮、谷丙转氨酶、谷草转氨酶、血糖、N-末端脑钠肽和心脏彩

超、心电图检查资料等以及临床诊疗经过和最终预后。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析。计量资料采用 $\bar{X} \pm S$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料两组间比较采用 χ^2 检验,偏态分布资料组间比较采用秩和检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。诊断效能分析采用受试者抽样工作特征曲线(ROC),曲线下面积(AUC) > 0.7 认为其具有诊断效能。

2 结果

2.1 患者一般情况比较

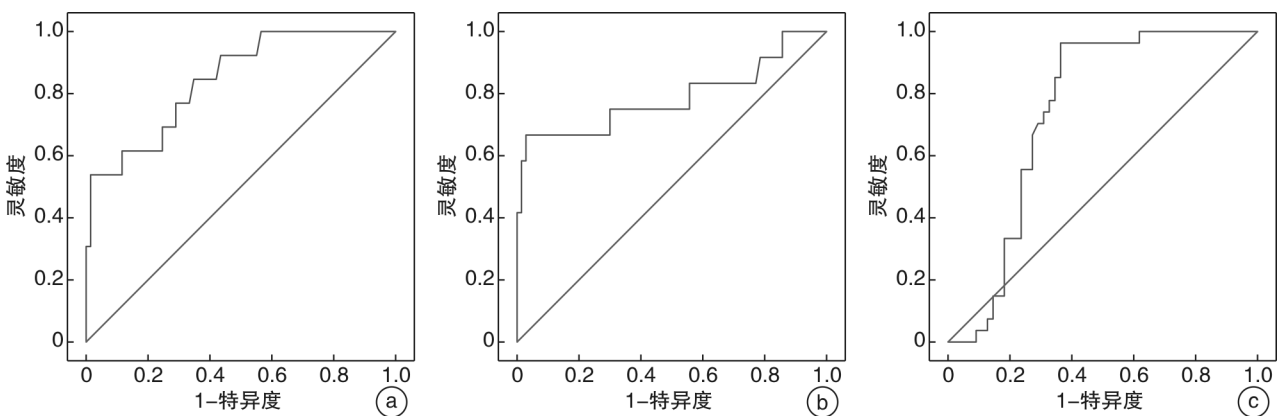
所有患儿平均 cTnT 水平为 1.32(0.25~4.94) ng/mL。并发症情况:室性心动过速 12 例,高度房室传导阻滞 27 例。治疗措施:ECMO 治疗 7 例,撤机后存活 5 例;临时起搏器治疗 14 例。预后:发生死亡 9 例,其中包括使用 ECMO 治疗后死亡 2 例。低危组患儿平均 cTnT 水平为(2.42±3.51) ng/mL,高危组 14 例患儿平均 cTnT 水平为(10.72±9.81) ng/mL,两组间差异有统计学意义($Z=3.92, P=0.01$)。

2.2 cTnT 水平对不同严重程度患儿诊断价值分析

cTnT 以连续性变量作诊断高危组的 ROC 曲线,其 AUC 为 0.84(0.73, 0.96);cTnT 以连续性变量作诊断发生室性心动过速的 ROC 曲线,其 AUC 为 0.79(0.61, 0.95);cTnT 以连续性变量作诊断发生高度房室传导阻滞的 ROC 曲线,其 AUC 为 0.74(0.64, 0.85)。见图 1。

2.3 cTnT 诊断高危组患儿的最佳界值分析

分别计算 cTnT 在 0.5、1.0 和 1.5 ng/mL 界值下对高危组和低危组的诊断灵敏度、特异度、阳性预测值、阴性预测值,在临界值为 1.0 ng/mL 时约登指数最大,预测高危组和低危组的灵敏度和特异度分别为 92.31% 和 55.07%。见表 1。



a: 高危组; b: 室速; c: 高度房室传导阻滞。

图 1 cTnT 诊断不同病情严重程度的 ROC 曲线

2.3.1 以最佳诊断界值二分类的两组间生化和恶性心律失常的比较 cTnT 以 1.0 ng/mL 为分界值进行二分类,比较两组间入院肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸水平、肌酐、尿素氮、谷草转氨酶、血糖、N-末端脑钠肽(NT-proBNP)差异,cTnT \geq 1.0 ng/mL 组肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸水平、肌酐、尿素氮、谷草转氨酶、血糖水平显著增高($P < 0.05$),且有更高室速和完全性房室传导阻滞等恶性心律失常发生率($\chi^2 = 26.15, P < 0.01$)。见表 2。

2.3.2 多项实验室指标与是否高危的多因素 logistic 回归分析 选择 cTnT \geq 1.0 ng/mL 组实验室指标平均值为异常值的各指标,对各实验室指标

进行二分类进入 logistic 回归分析,乳酸以 5.66 mmol/L 二分类,NT-proBNP 以 21 481.35 pg/mL 二分类,肌酸激酶以 1 029.16 U/L 二分类,肌酸激酶同工酶以 83.35 U/L 二分类,谷草转氨酶以 212.8 IU/L 二分类,多因素 logistic 回归分析结果见表 3。

表 1 cTnT 对高危和低危患儿诊断最佳界值分析

| 界值/(ng·mL ⁻¹) | 灵敏度/% | 特异度/% | 阳性预测值/% | 阴性预测值/% | 约登指数 |
|---------------------------|-------|-------|---------|---------|------|
| 0.5 | 100 | 40.58 | 24.07 | 100 | 0.41 |
| 1.0 | 92.31 | 55.07 | 27.91 | 97.44 | 0.47 |
| 1.5 | 84.62 | 62.32 | 29.73 | 95.56 | 0.46 |

表 2 最佳界值分组的两组间患儿病情严重程度的比较

| 指标 | cTnT \geq 1.0 ng/mL 组(43 例) | cTnT<1.0 ng/mL 组(39 例) | Z/ χ^2 | P |
|----------------------------------|-------------------------------|------------------------|-------------|------|
| 肌酸激酶/(U·L ⁻¹) | 1029.16 \pm 804.98 | 424.55 \pm 795.08 | 5.21 | 0.00 |
| 肌酸激酶同工酶/(U·L ⁻¹) | 83.35 \pm 76.40 | 68.76 \pm 103.69 | 2.98 | 0.00 |
| 乳酸水平/(mmol·L ⁻¹) | 5.66 \pm 4.41 | 3.64 \pm 4.02 | 3.10 | 0.00 |
| 肌酐/(μ mol·L ⁻¹) | 69.63 \pm 45.51 | 35.87 \pm 18.14 | 4.90 | 0.00 |
| 尿素氮/(mmol·L ⁻¹) | 8.74 \pm 5.38 | 5.83 \pm 2.56 | 2.81 | 0.00 |
| 谷草转氨酶/(IU·L ⁻¹) | 212.80(86.20,383.40) | 59.00(43.0,188.0) | 4.05 | 0.00 |
| 血糖/(mmol·L ⁻¹) | 7.01 \pm 2.77 | 5.86 \pm 2.06 | 2.16 | 0.03 |
| NT-proBNP/(pg·mL ⁻¹) | 21481.35 \pm 7056.17 | 18748.95 \pm 9607.03 | 1.37 | 0.17 |
| 存在恶性心律失常/例 | 32/43 | 7/39 | 26.15 | 0.00 |

表 3 多种实验室指标与是否高危的多因素 logistic 回归分析

| 实验室指标 | B | 标准误差 | 瓦尔德 | 显著性 | Exp(B) | 95%CI |
|-----------|-------|------|-------|------|--------|-------------|
| 乳酸 | 4.25 | 1.26 | 11.48 | 0.00 | 70.35 | 6.01~823.58 |
| NT-proBNP | 2.47 | 1.43 | 2.98 | 0.08 | 11.80 | 0.72~194.53 |
| 肌酸激酶 | 2.50 | 1.17 | 4.55 | 0.03 | 12.23 | 1.22~122.17 |
| 肌酸激酶同工酶 | 1.12 | 0.91 | 1.54 | 0.22 | 3.08 | 0.52~18.15 |
| 谷草转氨酶 | -2.09 | 1.07 | 3.80 | 0.05 | 0.13 | 0.02~1.01 |
| cTnT | 3.09 | 1.16 | 7.04 | 0.01 | 21.94 | 2.24~214.72 |
| 常量 | -8.59 | 2.32 | 13.75 | 0.00 | 0.00 | |

3 讨论

儿童暴发性心肌炎是严重威胁儿童生命健康的危重症^[5],是各级医院儿科医疗工作者十分重视的疾病,因其进展快、病死率高的特点导致医疗纠纷高发。如何使用简易工具快速识别可能发生不良预后的高风险患者,早期转运至上级医院对改善患儿预后积极意义。在临床实际工作中发现,cTnT 增高到一定程度的患儿救治难度极大,即使应用 ECMO 治疗也难以度过急性期^[6],撤机后难以存活,总结高危患儿 cTnT 水平规律,提早对临床医生进行预警,有助于更早地识别预后不良患儿,更早地识别有助于指导 ECMO 支持的介入时间^[7-8],争取患儿更好的预后。

cTnT 是心肌细胞的特异蛋白,无心肌细胞破坏时,其外周血含量极低,在发生心肌细胞破坏的数小时内即可升高^[9]。心肌炎时其水平随细胞破

坏程度而变化^[10],是良好的早期诊断心肌细胞破坏指标^[11],其效能优于 CK、CK-Mb^[12]。本研究纳入病例中,死亡和需 ECMO 支持手段获得存活的患儿其 cTnT 水平显著高于其他患儿,其均值达到(10.72 \pm 9.81) ng/mL,其显著增高的水平提示其细胞破坏程度大,心脏传导系统和心脏泵血功能的损伤越大,此类高危患儿往往需要最高等级的生命支持才能获得存活^[7]。cTnT 水平诊断发生死亡和需 ECMO 支持的 AUC 达到 0.84(0.73,0.96),提示其较好的诊断效能。暴发性心肌炎常见的室速和高度房室传导阻滞也是病情危重的标志^[13],随细胞破坏程度的增加而导致恶性心律失常发生率显著增加,反映心肌细胞破坏程度的 cTnT 与恶性心律失常的发生存在联系,cTnT 诊断是否发生室速和高度房室传导阻滞等恶性心律失常也有较高的 AUC,提示其对发生恶性心律失常患儿有较

好的识别作用。研究证实,24 h内cTnT水平的降低率是ECMO治疗下患者预后的有效评估因素^[14],cTnT水平较BNP更能反映患者病情的严重程度,因BNP可能受患者自身状况不佳的影响,但cTnT水平能直接反映细胞破坏水平,从而反映病情严重程度^[15],均提示cTnT水平是更稳定和准确的病情状态指标。

本研究表明cTnT在临界值为1.0 ng/mL时对诊断高危组和低危组具有最佳的诊断效能,灵敏度和特异度分别为92.31%和55.07%,较高的灵敏度能够帮助儿科医生尽可能地识别出全部高危患儿,更符合临床医疗工作者的使用需求。cTnT \geq 1.0 ng/mL的患儿多种脏器功能指标显著增高于cTnT $<$ 1.0 ng/mL组,提示前者因更严重的病情而容易导致多器官功能损伤,如肝肾功能损伤,因此对cTnT \geq 1.0 ng/mL的患儿也应重视多脏器功能变化,必要时尽早进行有针对性的如血液净化等脏器功能支持治疗^[16]。NT-proBNP在两组间水平差异无统计学意义,暴发性心肌炎患儿心室负荷均较重,多数患儿可达到NT-proBNP实验室检测的阈值,因此不能比较出两者差异。在多种实验室指标与是否高危的多因素logistic回归模型中,cTnT、乳酸和肌酸激酶在对应的二分类水平下,cTnT \geq 1.0 ng/mL组具有更高的相对危险度,是高危组的危险因素,提示了其作为良好的实验室指标,可以用于区分高危组和低危组,与其他研究结果相符合^[17],在普通心肌炎和暴发性心肌炎病例中其具有良好的鉴别价值^[18]。

暴发性心肌炎需要儿科医疗工作者利用有效的工具,避免主观经验去早期识别高风险患儿,降低患儿的病死率,提高存活患儿生存质量,尤其在当前常态化疫情防控形势下,更要重视可能由新冠病毒感染所致的暴发性心肌炎cTnT增高情况。cTnT为医疗工作者提供了简易的评估手段,在其水平 \geq 1.0 ng/mL且合并有心功能不全表现的患儿应该选择早期转诊至可进行ECMO支持治疗的医疗机构,甚至评估进行ECMO转运的可能。本文的不足之处在于病例数量仍偏少,没有纳入更多的指标进行风险评估,下一步研究拟纳入更多临床指标,建立更全面的风险评估模型,更好地识别高风险患儿,进而为早期干预创造条件。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

[1] Ginsberg F, Parrillo JE. Fulminant myocarditis[J]. Crit Care Clin, 2013, 29(3): 465-483.
 [2] 褚志祥,王猛,朱海燕.暴发性心肌炎的诊治进展[J].临床急诊杂志,2019,20(9):687-691.
 [3] 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.
 [4] 黄敏,沈捷,陈秀玉,等.上海地区小儿暴发型心肌炎50例临床分析[J].临床儿科杂志,2007,25(2):113-115.
 [5] 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.
 [6] 陈容欣,史婧奕,任玉倩,等.体外膜氧合救治儿童暴发性心肌炎的临床疗效观察[J].中华医学杂志,2019,99(47):3715-3719.
 [7] 中国医师协会体外生命支持专业委员会儿科学组,中国医师协会儿童重症医师分会体外生命支持委员会,中华医学会儿科分会急救学组,等.体外膜氧合支持儿科暴发性心肌炎专家共识[J].中华急诊医学杂志,2020,29(1):36-42.
 [8] Heinsar S, Raman S, Suen JY, et al. The use of extracorporeal membrane oxygenation in children with acute fulminant myocarditis [J]. Clin Exp Pediatr, 2021, 64(5): 188-195.
 [9] 张成磊,祝茜,张永华,等.探讨高敏肌钙蛋白I联合常规心肌标志物对微小心肌损伤的诊断价值[J].中国卫生检验杂志,2016,26(21):3143-3146.
 [10] 马丽娟.心肌损伤标志物在儿童心肌损伤性疾病诊断中的临床价值评估[J].中华检验医学杂志,2015,(6):370-372.
 [11] Ukena C, Kindermann M, Mahfoud F, et al. Diagnostic and prognostic validity of different biomarkers in patients with suspected myocarditis[J]. Clin Res Cardiol, 2014, 103(9): 743-751.
 [12] 田杰,朱静,张渝美,等.血清心脏肌钙蛋白I对小儿病毒性心肌炎诊断和转归监测价值[J].中国当代儿科杂志,2001,3(5):506-508.
 [13] 易聪,余香,易岂建.222例儿童病毒性心肌炎临床分析[J].重庆医科大学学报,2020,45(4):459-463.
 [14] 张刚,陈旭锋,张劲松,等.24 h肌钙蛋白T下降率对ECMO治疗的急性暴发性心肌炎患者预后的影响[J].中华急诊医学杂志,2020,29(2):217-221.
 [15] Yu SR, Zhang CY, Xiong WJ, et al. An Hypothesis: Disproportion Between Cardiac Troponin and B-Type Natriuretic Peptide Levels-A High Risk and Poor Prognostic Biomarker in Patients With Fulminant Myocarditis? [J]. Heart Lung Circ, 2021, 30(6): 837-842.
 [16] 盛楚乔,张圳,李玉梅,等.连续性血液净化治疗儿童暴发性心肌炎疗效观察[J].中国当代儿科杂志,2015,17(6):638-641.
 [17] 严凤娣,吴晓燕,殷静静,等.体外膜肺氧合治疗急性暴发性心肌炎合并心源性休克16例临床分析[J].临床急诊杂志,2021,22(8):521-525.
 [18] 楼味雨,徐卫兰.病毒性心肌炎患儿心肌酶、肌钙蛋白I和心电图检测及意义[J].中国卫生检验杂志,2020,30(1):81-82,86.

(收稿日期:2022-02-11)

(本文编辑:曹芳)