

· 临床研究 ·

高敏肌钙蛋白T对急性心肌炎需ECMO支持的预测价值

朱 轶,陈旭锋,吕金如,胡德亮,张 刚,李 伟,张华忠,孙 峰,梅 勇*

南京医科大学第一附属医院急诊医学中心,江苏 南京 210029

[摘要] 目的:研究急性心肌炎患者首次高敏肌钙蛋白T(high-sensitivity troponin T, hs-TnT)对其是否需要体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)支持的预测价值。方法:回顾性分析2017年1月—2020年7月在南京医科大学第一附属医院急诊就诊的98例急性心肌炎患者的临床资料,根据患者入院后是否需要ECMO支持分为ECMO支持组(ECMO组,32例)和非ECMO支持组(非ECMO组,66例),比较两组患者急诊首次hs-TnT、氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)等指标的差异,以判断患者是否需要ECMO支持。结果:ECMO组hs-TnT值[3 580(1 656, 8 935)ng/L]高于非ECMO组[630(180, 1 496)ng/L, $P < 0.001$],ECMO组NT-proBNP[10 577(3 701, 24 164)pg/mL]高于非ECMO组[565(240, 3 736)pg/mL, $P < 0.001$]。多因素Logistic回归分析显示:首次hs-TnT(OR=1.290, 95%CI: 1.024~1.626, $P=0.031$)、首次NT-proBNP(OR=1.081, 95%CI: 1.019~1.146, $P=0.009$)为急性心肌炎患者可能需行ECMO支持的相关危险因素。结论:急性心肌炎患者急诊首次hs-TnT值及NT-proBNP值可作为相关指标,用来预测患者是否需要ECMO支持。

[关键词] 急性心肌炎;高敏肌钙蛋白T;氨基末端脑利钠肽前体;体外膜肺氧合

[中图分类号] R542.2

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-4368(2022)03-352-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20220307

High-sensitivity troponin T predicts patients with acute myocarditis requiring ECMO

ZHU Yi, CHEN Xufeng, LÜ Jinru, HU Deliang, ZHANG Gang, LI Wei, ZHANG Huazhong, SUN Feng, MEI Yong*

Department of Emergency Medicine, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

[Abstract] **Objective:** This study aims to investigate the predictive value of first-time high-sensitivity troponin T (hs-TnT) in patients with acute myocarditis to receive extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support. **Methods:** A retrospective study was conducted for 98 patients with acute myocarditis. They were divided into ECMO group ($n=32$) and non-ECMO group ($n=66$). Baseline data, level of serum hs-TnT and N-terminal pro-B type natriuretic peptide (NT-proBNP) were collected and compared. **Results:** Total 98 patients were finally enrolled. The levels of serum hs-TnT- and NT-proBNP- in ECMO group [3 580(1 656, 8 935)ng/L, 10 577 (3 701, 24 164)pg/mL] were significantly higher than those in non-ECMO group [630(180, 1 496)ng/L, 565(240, 3 736)pg/mL], respectively ($P < 0.001$). Logistic regression analysis showed first-time hs-TnT (OR=1.290, 95%CI: 1.024~1.626, $P=0.031$) and NT-proBNP level (OR=1.081, 95%CI: 1.019~1.146, $P=0.009$) were independently risk factors of ECMO therapy. **Conclusion:** The first-time hs-TnT and NT-proBNP level in patients with acute myocarditis could be used to predict whether the patient needs ECMO support.

[Key words] acute myocarditis; high-sensitivity troponin T; NT-proBNP; ECMO

[J Nanjing Med Univ, 2022, 42(03): 352-356]

急性心肌炎是急诊常见病之一。病毒感染是最主要的致病原因。急性心肌炎的临床表现差异

较大,轻者表现为胸闷、心悸,甚至无症状,重者出现心源性休克、恶性心律失常甚至猝死^[1]。有些患者初始症状较轻,但病情进展迅速,表现为暴发性心肌炎。暴发性心肌炎患者病死率较高^[2]。当患者出现药物治疗无效的休克或者恶性心律失常时,常需要机械循环辅助支持。体外膜肺氧合(extracorpo-

[基金项目] 江苏省医学创新团队(CXTDA2017007);江苏省人民医院“511腾飞工程”(2018)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: njmumy11@163.com

real membrane oxygenation, ECMO)是机械循环辅助支持的重要方法之一,近年来其在各种原因所致的循环及呼吸衰竭抢救中的应用逐渐增多^[3-4]。研究显示ECMO支持的急性心肌炎患者出院存活率为54.5%~75.0%^[5-6]。因此应早期识别可能需要ECMO支持的心肌炎患者,提高救治成功率。生物标志物是疾病诊断和分级的重要指标。高敏肌钙蛋白T(high-sensitivity troponin T, hs-TnT)是急性心肌炎敏感和特异性的指标。Duchnowski等^[7]研究显示:心脏换瓣患者术后的hs-TnT可预测患者是否需要机械循环支持。而hs-TnT是否可以预测急性心肌炎患者需要ECMO支持,目前尚无定论。本研究回顾性分析急性心肌炎患者的临床资料,研究hs-TnT对急性心肌炎患者需ECMO支持的预测价值。

1 对象和方法

1.1 对象

收集2017年1月—2020年7月南京医科大学第一附属医院急诊抢救室就诊后住院治疗的98例急性心肌炎患者临床资料。纳入标准:所有患者均符合2017年中国《成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识》中的诊断标准^[1]。ECMO支持的指征参照ELSO(Extracorporeal Life Support Organization)指南^[8]。按照患者入院后是否因病情加重应用ECMO支持,分为ECMO组(32例)和非ECMO组(66例)。本研究获得医院伦理委员会批准(伦理号:2020-SR-226)。

1.2 方法

收集患者年龄、性别、体重指数(body mass index, BMI)、既往慢性病史包括高血压、冠心病、糖尿病、脑卒中、慢性肾脏病、心房颤动,个人史包括吸烟史、饮酒史等。收集患者急诊就诊时的症状、心率、平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、首次实验室检查结果。

1.3 统计学方法

应用SPSS 25.0统计软件进行统计分析。计数资料比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法检验。计量资料通过Shapiro-Wilk检验正态性,服从正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用成组 t 检验。偏态资料以中位数(四分位数),即 $[M(P_{25}, P_{75})]$ 表示,采用Mann-Whitney U 检验。采用多因素Logistic回归分析急性心肌炎患者可能需行ECMO治疗的相关危险因素,并通过ROC曲线确定最佳阈值, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较ECMO组和非ECMO组间基线资料及实验室指标

ECMO组和非ECMO组患者在年龄、性别、BMI、既往慢性病史包括高血压、冠心病、糖尿病、脑卒中、慢性肾脏病、心房颤动,个人史包括吸烟史、饮酒史,发病症状、心率,首次实验室检查(血红蛋白、血小板计数、活化部分凝血酶原时间)的差异均无统计学意义($P > 0.05$,表1)。

ECMO组首次MAP低于非ECMO组,差异有统计学意义($P < 0.001$,表1)。ECMO组hs-TnT值高于非ECMO组,差异有统计学意义($P < 0.001$,表1)。ECMO组氨基末端脑利钠肽前体(N-terminal pro-B type natriuretic peptide, NT-proBNP)值高于非ECMO组,差异有统计学意义($P < 0.001$,表1)。ECMO组纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)低于非ECMO组,差异有统计学意义($P < 0.05$,表1)。

2.2 急性心肌炎患者可能需ECMO支持的危险因素分析

将表1中两组间单因素分析存在差异的变量(包括首次MAP、首次hs-TnT、首次NT-proBNP、FIB)纳入多因素Logistic回归分析,结果见表2。在多因素Logistic回归模型中,首次hs-TnT(OR=1.290, 95%CI: 1.024~1.626, $P=0.031$)、首次NT-proBNP(OR=1.081, 95%CI: 1.019~1.146, $P=0.009$)为急性心肌炎患者可能需ECMO支持的相关危险因素。首次MAP(OR=0.501, 95%CI: 0.296~0.849, $P=0.010$)为急性心肌炎患者可能需ECMO支持的保护因素,而首次FIB对急性心肌炎患者可能需ECMO治疗无明显影响($P=0.430$)。

2.3 ROC曲线分析

首次hs-TnT预测急性心肌炎患者需行ECMO支持的曲线下面积为0.86,最佳临界值为1 927 ng/L(灵敏度为75.0%,特异度为86.4%);首次NT-proBNP预测急性心肌炎患者需行ECMO支持的曲线下面积为0.83,最佳临界值为1 855 pg/mL(灵敏度为90.6%,特异度为68.2%);首次MAP预测急性心肌炎患者需行ECMO支持的曲线下面积为0.75,最佳临界值为75 mmHg(灵敏度为77.3%,特异度为68.7%,表3,图1)。

3 讨论

一部分急性心肌炎患者急诊就诊后会迅速进

表1 基线资料及入院首次实验室检查结果

Table 1 Baseline characteristics of the study population

观察指标	所有患者(n=98)	ECMO组(n=32)	非ECMO组(n=66)	P值
基线资料				
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	36 ± 16	39 ± 18	35 ± 15	0.106
男性[n(%)]	55(56.1)	14(43.8)	41(62.1)	0.086
BMI[kg/m ² , M(P ₂₅ , P ₇₅)]	21.3(19.9, 23.0)	20.4(19.4, 24.2)	21.7(20.2, 23.0)	0.091
BMI>30 kg/m ² [n(%)]	5(5.1)	1(3.1)	4(6.1)	1.000
心房颤动[n(%)]	6(6.1)	1(3.1)	5(7.6)	0.660
脑卒中[n(%)]	2(2.0)	0(0)	2(3.0)	1.000
糖尿病[n(%)]	4(4.1)	1(3.1)	3(4.5)	1.000
冠心病[n(%)]	1(1.0)	0(0)	1(1.5)	1.000
高血压[n(%)]	6(6.1)	1(3.1)	5(7.6)	0.423
慢性肾脏病[n(%)]	1(1.0)	0(0)	1(1.5)	1.000
吸烟[n(%)]	20(20.4)	4(12.5)	16(9.1)	0.176
饮酒[n(%)]	9(9.2)	2(6.3)	7(10.6)	0.714
症状				
胸闷[n(%)]	72(73.5)	26(81.3)	46(70.0)	0.224
胸痛[n(%)]	53(54.1)	17(53.1)	36(64.5)	0.895
黑矇[n(%)]	4(4.1)	1(3.1)	3(4.5)	1.000
气喘[n(%)]	22(22.4)	10(31.3)	12(18.2)	0.479
入院指标				
首次心率[次/min, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	80(68, 92)	74(0, 122)	80(70, 90)	0.557
首次MAP[mmHg, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	81(69, 87)	69(61, 80)	84(76, 89)	<0.001
首次血红蛋白(g/L, $\bar{x} \pm s$)	132.8 ± 18.8	129.2 ± 18.2	134.5 ± 18.9	0.900
首次血小板计数[×10 ⁹ /L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	196(155, 242)	185(125, 240)	200(167, 247)	0.180
首次hs-TnT[ng/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1 100(312, 3 007)	3 580(1 656, 8 935)	630(180, 1 496)	<0.001
首次NT-proBNP[pg/mL, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	1 930(364, 8 095)	10 577(3 701, 24 164)	565(240, 3 736)	<0.001
活化部分凝血酶原时间[s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	30.6(28.4, 32.7)	30.6(28.3, 31.6)	29.9(28.4, 33.1)	0.931
FIB[g/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	3.16(2.32, 4.19)	2.79(1.90, 4.01)	3.30(2.77, 4.27)	0.046

表2 需行ECMO支持的危险因素分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of myocarditis patients requiring ECMO (n=98)

因素	未校正OR值	95%CI	P值	校正OR值	95%CI	P值
首次MAP	0.448	0.293~0.685	<0.001	0.501	0.296~0.849	0.010
首次hs-TnT	1.532	1.220~1.921	<0.001	1.290	1.024~1.626	0.031
首次NT-proBNP	1.110	1.054~1.170	<0.001	1.081	1.019~1.146	0.009
首次FIB	0.774	0.565~1.062	0.112	0.843	0.551~1.290	0.430

表3 首次NT-proBNP、hs-TnT及MAP的ROC曲线指标

Table 3 ROC curves of the initial NT-proBNP, hs-TnT and MAP (n=98)

因素	AUC	最佳临界值	灵敏度(%)	特异度(%)	Youden指数
首次NT-proBNP	0.83	1 855 pg/mL	90.6	68.2	0.588
首次hs-TnT	0.86	1 927 ng/L	75.0	86.4	0.614
首次MAP	0.75	75 mmHg	77.3	68.7	0.460

展为暴发性心肌炎。暴发性心肌炎患者常会表现为药物治疗无效的心源性休克、恶性心律失常甚至猝死。对于这部分患者,临床上常需要ECMO支持,

保证组织灌注和氧供,避免病情加重至多脏器功能障碍^[2]。ECMO支持的心肌炎患者病情均较危重,因此需由经验丰富的ECMO团队管理。应用ECMO

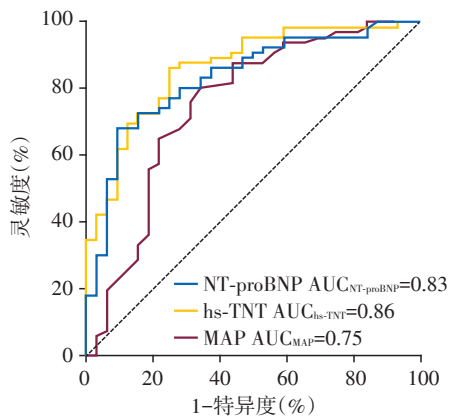


图1 首次hs-TnT、NT-proBNP及MAP的ROC曲线($n=98$)

Figure 1 ROC curves of the initial hs-TnT, NT-proBNP and MAP($n=98$)

治疗患者的存活率与ECMO中心管理患者的例数密切相关,在更大规模的ECMO中心应用此项技术,患者病死率会低于年例数较少的中心^[9-10]。因此需及时识别出可能需ECMO支持的心肌炎患者,将患者转至经验丰富的ECMO中心,提高患者的存活率。本研究显示ECMO组和非ECMO组患者在早期临床症状上(胸痛、胸闷、气喘、黑矇)无明显差别,因此早期通过临床症状识别需ECMO支持的患者往往比较困难。

肌钙蛋白(troponin T, TnT)是1条由TnT、TnI、TnC 3个亚单位组成的单多肽链,与原肌球蛋白构成复合物,调节心脏收缩。与骨骼肌相比,心肌TnT的氨基酸序列明显不同。TnT因特异性强,是临床检测心肌损伤的重要生物标志物^[11-12]。与肌酸激酶相比,心肌TnT对心肌炎患者的心肌细胞损伤更为敏感。大量研究显示TnT可以作为判断心血管系统各种疾病预后的生物标志物,如心力衰竭、急性心肌梗死、急性肺栓塞或主动脉瓣疾病,较高的TnT与较差的预后密切相关^[13-15]。1项关于约翰霍普金斯医院心内膜活检数据库的研究发现TnT值与巨细胞心肌炎相关,然而研究者没有发现TnT值与患者预后之间的显著相关性^[16]。本研究表明,需ECMO支持患者的hs-TnT明显高于无需ECMO支持的患者,多因素Logistic回归分析显示hs-TnT是患者可能需ECMO支持的危险因素。因此急性心肌炎患者的首次hs-TnT的测定可更加有效地识别出可能需要ECMO支持的患者。

心室因容量扩张和压力负荷增加会分泌脑利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)。心室会先合成proBNP,然后proBNP被剪切形成一个生物活性

部分(BNP),具有利尿、排钠、扩血管的作用,以及一个无生物学活性的氨基末端片段即NT-proBNP。NT-proBNP目前主要应用于心力衰竭的诊断和治疗评估^[17]。研究显示心源性休克患者NT-proBNP水平升高可能与左、右心室功能障碍有关^[18]。Januzzi等^[19]研究表明心源性休克患者死亡组NT-proBNP水平明显高于存活组。但也有研究表明NT-proBNP水平与心源性休克患者是否可以撤离机械辅助无明显相关性^[20]。本研究表明,需ECMO支持患者的NT-proBNP明显高于无需ECMO支持的患者,多因素Logistic回归分析显示NT-proBNP是患者可能需ECMO支持的危险因素。通过测定急性心肌炎患者首次NT-proBNP,可对急性心肌炎患者进行分层,筛选出可能需要ECMO支持的患者。

综上,本研究表明对急诊就诊的急性心肌炎患者进行hs-TnT和NT-proBNP的检测,可有助于识别病情可能进展为需ECMO支持的暴发性心肌炎患者。当然hs-TnT和NT-proBNP只是生物学标志,临床诊疗过程中仍需重视对临床症状和体征的观察,及时发现患者病情的变化。另外,本研究为单中心回顾性研究,且病例数量有限,未来需要多中心前瞻性研究来证实hs-TnT和NT-proBNP对急性心肌炎严重程度分级及预后评判的价值。

【参考文献】

- [1] 中华医学会心血管病学分会精准医学组. 成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(9): 742-752
- [2] KOCIOL R D, COOPER L T, FANG J C, 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] NASR V G, RAMAN L, BARBARO R P, et al. Highlights from the extracorporeal life support organization registry: 2006 - 2017 [J]. ASAIO J Am Soc Artif Intern Organs, 2019, 65(6): 537-544
- [4] 郑翔翔,张石江,邵永丰,等. 体外膜肺氧合在心脏术后低心排综合征中的临床应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2015, 45(12): 1743-1745
- [5] DIDDLE J W, ALMODOVAR M C, RAJAGOPAL S K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for the support of adults with acute myocarditis [J]. Crit Care Med, 2015, 43(5): 1016-1025
- [6] POZZI M, BANFI C, GRINBERG D, et al. Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock due to myocarditis in adult patients [J]. J Thorac Dis, 2016, 8(7): E495-E502

- [7] DUCHNOWSKI P, HRYNIEWIECKI T, KUS' MIERCZYK M, et al. High-sensitivity troponin T predicts postoperative cardiogenic shock requiring mechanical circulatory support in patients with valve disease [J]. 2020, 53(2): 175-178
- [8] ELSO. Guidelines for adult cardiac failure [EB/OL]. [2021-12-01]. <https://www.else.org/Resources/Guidelines.aspx>
- [9] KARAMLOUT, VAFAEEZADEH M, PARRISHA M, et al. Increased extracorporeal membrane oxygenation center case volume is associated with improved extracorporeal membrane oxygenation survival among pediatric patients [J]. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2013, 145(2): 470-475
- [10] BARBARO R P, ODETOLA F O, KIDWELL K M, et al. Association of hospital - level volume of extracorporeal membrane oxygenation cases and mortality. Analysis of the extracorporeal life support organization registry [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2015, 191(8): 894-901
- [11] ASKIN L, TANRIVERDI O, TURKMEN S. Clinical importance of high- sensitivity troponin T in patients without coronary artery disease [J]. *North Clin Istanbul*, 2020, 7(3): 305-310
- [12] AYDIN S, UGUR K, AYDIN S, et al. Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives [J]. *Vasc Health Risk Manag*, 2019, 15: 1-10
- [13] PARISSIS J T, PAPADAKIS J, KADOGLOU N P, et al. Prognostic value of high sensitivity troponin T in patients with acutely decompensated heart failure and non-detectable conventional troponin T levels [J]. *Int J Cardiol*, 2013, 168(4): 3609-3612
- [14] MCCORD J, AURORA L, LINDAHL B, et al. Symptoms predictive of acute myocardial infarction in the troponin era: analysis from the TRAPID-AMI study [J]. *Crit Pathw Cardiol*, 2019, 18(1): 10-15
- [15] 于丽娜, 李琳, 张劲松. 肌钙蛋白T和脑利钠肽对急性肺栓塞患者病情和预后评价的临床研究 [J]. *南京医科大学学报(自然科学版)*, 2012, 32(1): 82-85
- [16] GILOTRA N A, MINKOVE N, BENNETT M K, et al. Lack of relationship between serum cardiac troponin I level and giant cell myocarditis diagnosis and outcomes [J]. *J Card Fail*, 2016, 22(7): 583-585
- [17] MUELLER C, MCDONALD K, DE BOER R A, et al. Heart failure association of the european society of cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(6): 715-731
- [18] BAL L, THIERRY S, BROCAS E, et al. B-type natriuretic peptide (BNP) and N-terminal-proBNP for heart failure diagnosis in shock or acute respiratory distress [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2006, 50(3): 340-347
- [19] JANUZZI J L, MORSS A, TUNG R, et al. Natriuretic peptide testing for the evaluation of critically ill patients with shock in the intensive care unit: a prospective cohort study [J]. *Crit Care*, 2006, 10(1): R37
- [20] LUYT C E, LANDIVIER A, LEPRINCE P, et al. Usefulness of cardiac biomarkers to predict cardiac recovery in patients on extracorporeal membrane oxygenation support for refractory cardiogenic shock [J]. *J Crit Care*, 2012, 27(5): 524

[收稿日期] 2021-10-31

(本文编辑:陈汐敏)