

主动脉内球囊反搏降低暴发性心肌炎患者的住院死亡率^{*}

周宁 舒鸿洋 杭伟健 李娜 吴东阳 蒋建刚 汪道文^{*}

华中科技大学同济医学院附属同济医院心血管内科, 湖北武汉 430030

摘要 目的:评价主动脉内球囊反搏(IABP)治疗对暴发性心肌炎(FM)患者院内死亡率的影响。方法:选取100例FM患者,根据患者在入院后30 min内是否应用IABP分为2组,其中接受IABP治疗(IABP组)57例(57%),而未接受IABP治疗(非IABP组)43例(43%),评估患者住院死亡率(整个住院周期内)、血流动力学变化、心功能和心肌损伤情况。结果:100例患者中,死亡29例(29%)。非IABP组住院死亡率显著高于IABP组患者(34.9% vs 24.6%, $P < 0.01$)。与非IABP组比较,IABP组患者死亡风险降低了29.5%。入院时,2组患者的平均血压(MBP)、平均心率(AHR)、左室射血分数(LVEF)比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。但与非IABP组比较,IABP组植入治疗30 min后收缩压(SBP)、舒张压(DBP)显著升高,AHR明显降低,IABP组患者植入24 h后LVEF值明显升高,同时血管活性药物剂量显著减少。结论:IABP治疗可降低FM患者住院死亡风险,改善患者心功能和血流动力学不稳定状态。

关键词 主动脉内球囊反搏; 暴发性心肌炎; 机械循环支持; 心源性休克; 院内死亡率

中图分类号 R542.2⁺1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20220606

Intra-aortic balloon pump reduces in-hospital mortality in patients with fulminant myocarditis ZHOU Ning, SHU Hong-yang, HANG Wei-jian, LI Na, WU Dong-yang, JIANG Jian-gang, WANG Dao-wen^{*}. Division of Cardiology, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Hubei Wuhan 430030, China
Corresponding author: WANG Dao-wen, E-mail: dwwang@tjh.tjmu.edu.cn

Abstract Objective: To evaluate the effect of intra-aortic balloon pump (IABP) on in-hospital mortality in patients with fulminating myocarditis (FM). Methods: A total of 100 patients with FM were selected and divided into 2 groups according to whether they were treated with IABP within 30 min after admission. Of the 100 patients with FM, 57 (57%) received IABPs within 30 min after admission (IABP group), whereas 43 (43%) did not (non-IABP group). Patients' in-hospital mortality, hemodynamic changes, cardiac function, and biomarkers of myocardial injury were evaluated. Results: Of the 100 patients, 29 (29%) died. The in-hospital mortality in non-IABP group was significantly higher than in the IABP group (34.9% vs 24.6%, $P < 0.01$). The use of IABP reduced the mortality risk of FM in patients by 29.5%. There were no significant differences in mean blood pressure (MBP), average heart rate (AHR) and left ventricular ejection fraction (LVEF) between the two groups on admission (all $P > 0.05$). However, compared to the non-IABP group, SBP, DBP and LVEF were increased and AHR was significantly decreased 30 min after IABP implantation. Application of the IABP significantly decreased the dose of vasopressors and inotropic agents. Conclusion: IABP reduced the in-hospital mortality risk and improved the hemodynamic instability, cardiac dysfunction in patients with FM.

Key words Intra-aortic balloon pump; Fulminant myocarditis; Mechanical circulatory support; Cardiogenic shock; In-hospital mortality.

暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM)是一种危及生命的严重心肌炎性疾病,通常表现为非特异性流感样症状,并迅速发展为严重的血流动力学不稳定、致命的室性心律失常和死亡。FM起病通常与病毒感染有关^[1]。由于FM早期临床表现特

异性不明显,往往难以及时诊断,易误诊、漏诊而失去最佳治疗时机。此外,目前还没有可靠的指标能预测危险因素来指导FM的早期预防。

尽管最近治疗取得了部分进展,包括正性肌力药物的使用和心室的减负治疗,但FM患者的死亡

^{*}基金项目:国家自然科学基金(No:82070316)

^{*}通信作者:汪道文, E-mail: dwwang@tjh.tjmu.edu.cn, 湖北省武汉市硚口区解放大道1095号

率仍然很高,尤其是发生过心脏骤停的患者^[2,3]。本研究最近实施了一种积极的 FM 治疗方法——以生命支持为依托的综合救治方案,包括使用机械生命支持[正压呼吸通气和主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump,IABP)、体外膜肺氧合(extra-corporeal membrane oxygenation,ECMO)],使用糖皮质激素和免疫球蛋白的免疫调节治疗,以及给予神经氨酸酶抑制剂^[4,5]。与传统治疗比较,这一方案强调左心室的减负,是目前治疗 FM 伴血流动力学不稳定的主要策略^[6],可以使 FM 的住院死亡率从 48.2% 降低到 3.7%^[5,7,8]。目前临床上最常用的降低左室后负荷的机械循环支持装置是 IABP。然而,关于 IABP 在降低住院和 30 d 死亡率方面的有益作用的数据主要来自急性心肌梗死患者,在 FM 患者中 IABP 的临床益处并未报道^[9]。因此,本研究将探讨 IABP 治疗对 FM 患者住院死亡率、血流动力学和心功能的影响。

资料与方法

一般资料 本研究纳入 2008 年 9 月-2019 年 1 月华中科技大学同济医学院附属同济医院收治的 100 例 FM 患者,年龄在 18~76 岁之间。根据患者在入院后 30 min 内是否应用 IABP 分为 2 组,其中接受 IABP 治疗(IABP 组)57 例(57%),而未接受 IABP 治疗(非 IABP 组)43 例(43%)。患者的基线特征,见表 1。既往病史、实验室检查、特殊检查、诊断和治疗由 2 名独立调查员从病历中提取。所有患者的临床诊断均符合《成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识》的诊断标准^[1]。纳入标准:①近期有病毒感染史后出现急性心脏症状,如呼吸困难、心悸、胸痛和/或晕厥;②心源性休克的临床体征(如收缩压 ≤ 90 mmHg 或平均动脉压 < 70 mmHg 或收缩压较基线健康状态降低 40 mmHg)或低血压,伴有充分器官灌注受损的体征(发绀、四肢湿冷、少尿/无尿和/或精神状态改变);③血清肌钙蛋白 I(cTnI)、B 型脑钠肽(BNP)或 N 端 B 型利钠肽前体(NT-proBNP)等心肌损伤及心力衰竭标志物显著升高;④影像学检查示弥漫性左室运动减退,左室射血分数(left ventricular ejection fractions,LVEF)明显降低且 $< 45\%$;⑤冠状动脉造影检查显示冠状动脉正常或轻度狭窄。排除标准:①高度怀疑急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS),但因禁忌证而无法完成冠状动脉造影检查,不能排除 ACS 的患者;②脓毒血症相关心肌损伤;③化疗药物、毒物、血流动力学不稳定或低血容量引起休克所致心肌损

伤。本研究经医院伦理委员会批准,参与者或亲属均知情并签署同意书。

IABP 适应证及操作 IABP 植入术的适应证包括心源性休克合并多器官功能障碍、心源性休克合并室性心律失常或心脏骤停。非 IABP 组的 FM 患者接受了血管活性药物,如儿茶酚胺(去甲肾上腺素、多巴胺和多巴酚丁胺)以维持平均动脉血压(MBP)60 mmHg 左右。IABP 通过左股动脉或右股动脉插管进行。在 IABP 过程中持续使用肝素,以避免因腔内血栓导致管道闭塞。

药物治疗 记录 2 组患者用药剂量及持续时间。予去甲肾上腺素和/或多巴胺升高血压,免疫球蛋白和皮质类固醇调节免疫反应。包括奥司他韦在内的神经氨酸酶抑制剂用于减少病毒诱导的心肌损伤。其他药物包括抗生素和支持性药物。使用以下公式计算血管活性和收缩性评分,以定量评估每个患者的剂量^[10]:血管活性评分=去甲肾上腺素 $[\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]\times 100$ +米力农 $[\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]\times 10$ +氨力农 $[\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]\times 25$,肌力评分=多巴胺 $[\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]\times 1$ +多巴酚丁胺 $[\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]\times 1$ +肾上腺素 $[\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})]\times 100$ 。

统计学分析 采用 SPSS 统计学软件,连续变量用($\bar{x}\pm s$)表示,2 组间比较采用无配对 *t* 检验或 Mann-Whitney U 检验。分类变量报告以每组的数量和百分数(%)表示,并使用 Fisher 精确检验进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

FM 患者的基线特征 共有 100 例 FM 患者纳入研究,其中男 51 例,女 49 例。57 例患者符合植入适应证,并行 IABP 植入。其中冠心病史 2 例(3.5%),高血压史 11 例(19.3%),阵发性房颤 2 例(3.5%)(合并高血压 1 例)。未接受 IABP 的患者 43 例,其中有高血压史 7 例(16.3%),冠心病史 3 例(7%)。2 组患者用药情况无显著差异。其余患者健康,既往无特殊病史。IABP 组与非 IABP 组患者的临床特征比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1。IABP 组患者根据身高选择合适大小的球囊植入 IABP。IABP 组 37 例(64.9%),非 IABP 组 26 例(60.5%)接受血液滤过。

IABP 对住院死亡率和住院时间的影响 IABP 组院内死亡 24.6%(14/57),非 IABP 组死亡 34.9%(15/43)。非 IABP 组住院死亡率明显高于 IABP 组($P<0.01$),见图 1。Cox 回归分析和互补的 Kaplan-

Meier 曲线显示,接受 IABP 治疗的 FM 患者住院死亡风险降低了29.5%。IABP 组(10 例)和非 IABP 组(12 例)患者死亡的最常见原因均为多器官功能障碍。与非 IABP 组比较,IABP 组患者住院时间缩短了2 d(17.4 d *vs* 15.4 d, $P < 0.05$),见图2,说明 IABP 植入促进了 FM 患者的康复,缩短了住院时间。

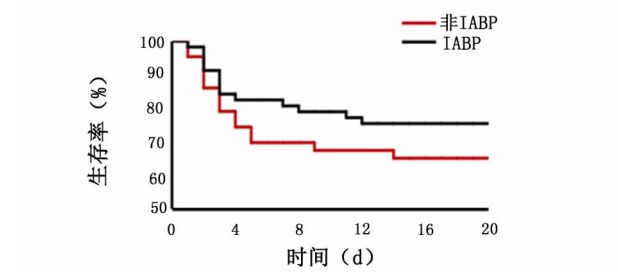


图1 IABP 对 FM 患者院内生存率的影响

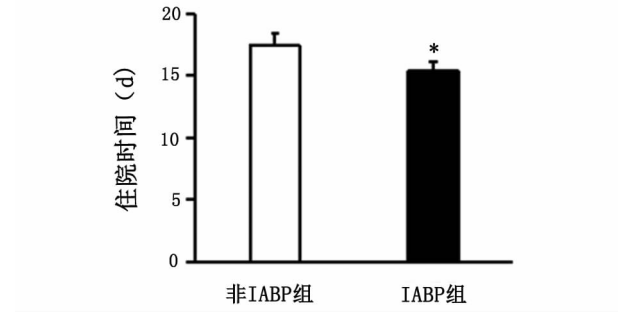


图2 IABP 对 FM 患者住院时间的影响

IABPs 对血流动力学参数的影响 IABP 植入之前,组间收缩压(SBP)、舒张压(DBP)和 MBP 比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1、图3。所有患者均为心源性休克。IABP 植入后30 min,相较于基线值及非 IABP 组患者,IABP 组 SBP 和 DBP 均显著改善,见图3 A、B、C;SBP、DBP、MBP 分别增加了11.1 mmHg、8.3 mmHg 和 8.7 mmHg,且 AHR 明显降低,而非 IABP 组仅略有降低,见图3D。

2 组患者在入院时的血管活性药物评分相似,但在 IABP 植入后30 min、6 h、24 h 和3 d 的血管活性评分明显下降,见图3E、F。去甲肾上腺素和多巴胺是导致2 组之间这种差异的主要因素。IABP 植入显著减少维持血压所需的血管活性药物剂量。

IABP 改善 FM 患者心功能 应用 IABP 治疗24 h后,患者 LVEF 较基线水平显著升高,见图4A。2 组患者的基线水平的 cTnI 和 NT-proBNP 水平显著高于正常值,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表1。2 组治疗后第3 天cTnI、NT-proBNP 水平均显著降低,见图4B、C,说明 IABP 植入对心肌标志物的降低无影响。

讨 论

本研究表明,早期应用 IABP 治疗 FM 可通过降

表1 FM 患者基线特征

项目	非 IABP 组($n = 43$)	IABP 组($n = 57$)	P 值
男性[例(%)]	25(51.0)	26(41.9)	0.443
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	36.1 $\pm$ 14.5	38.42 $\pm$ 14.9	0.403
SBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	85.0 $\pm$ 3.5	83.8 $\pm$ 3.1	0.741
DBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	51.2 $\pm$ 2.2	53.3 $\pm$ 7.8	0.721
MBP(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	63.9 $\pm$ 2.0	62.7 $\pm$ 7.4	0.471
心率(次/min, $\bar{x} \pm s$)	105.7 $\pm$ 5.9	102.7 $\pm$ 3.9	0.134
体温($^{\circ}\text{C}$, $\bar{x} \pm s$)	37.1 $\pm$ 1.3	36.7 $\pm$ 1.0	0.086
心电图特征[例(%)]			
房室传导阻滞	16(32.7)	19(33.3)	0.217
室速/室颤	10(20.4)	7(12.3)	0.217
其他	20(40.8)	36(63.2)	0.217
cTnI(ng/mL)	19381.0	20431.0	0.248
NT-proBNP(pg/mL)	9468.7	9928.5	0.549
左心室内径(mm, $\bar{x} \pm s$)	47.9 $\pm$ 7.5	47.8 $\pm$ 6.5	0.423
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	40.9 $\pm$ 14.5	39.9 $\pm$ 12.8	0.378
血清肌酐($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$)	165.5 $\pm$ 23.7	155.7 $\pm$ 20.8	0.195
既往病史(例)			
高血压史	7	6	
冠心病史	3	3	
心房颤动史	2	1	

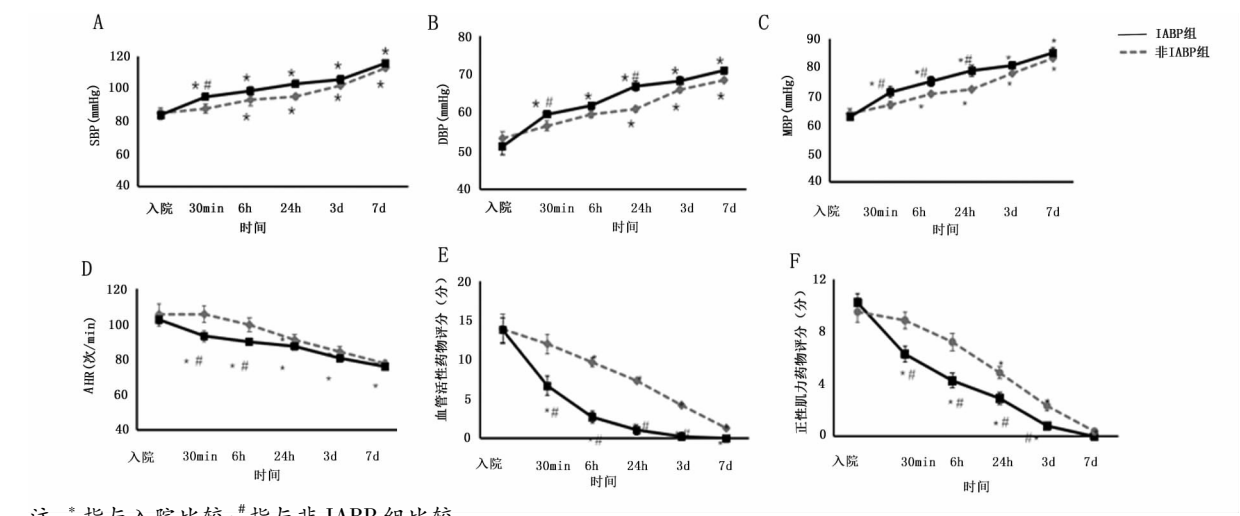


图 3 IABP 对 FM 患者血流动力学影响

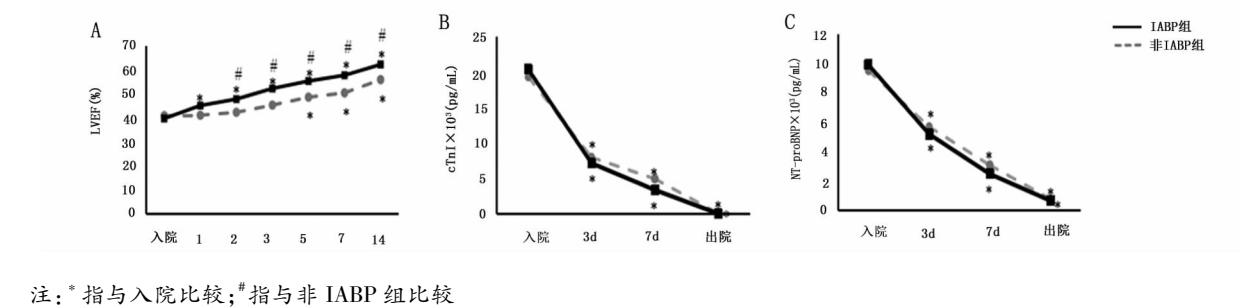


图 4 IABP 对 FM 患者心功能和心肌损伤的影响

低左心室负荷从而改善血流动力学和左心室功能，并能缩短住院时间，提高生存率。FM 患者应该尽早应用 IABP 治疗。

FM 的表现从心源性休克到猝死不等，并发症包括致死性心律失常、房室传导阻滞、充血性心力衰竭、心脏填塞、急性肾衰竭、呼吸功能障碍和多系统器官衰竭。FM 的诊断一般基于患者病史、临床表现和辅助检查的综合考虑^[1,5,11]。在病毒感染的前驱症状之后，出现突发的严重急性心力衰竭，需要静脉使用正性肌力药物或机械支持方可维持循环或者心率稳定，应高度怀疑 FM^[1,12]。最常见的 FM 病因是病毒感染，如柯萨奇病毒、巨细胞病毒、流感病毒等。随着肠道病毒感染的流行减弱，出现了新的 FM 病因，包括 H1N1 流感和药物相关的嗜酸性心肌炎^[13]。

本研究资料表明，与未接受 IABP 治疗的患者比较，接受 IABP 的患者住院死亡风险降低了 29.5%。此外，IABP 的使用显著降低了去甲肾上腺素、多巴胺等血管活性药物的剂量。正性肌力药物的使用不但无法改善 FM 死亡率，并且可能增加其死亡率^[7,14,15]。《成人暴发性心肌炎诊断与治疗中国专家共识》指出，在 FM 治疗中尽量减少血管活性

药物的使用^[1,5]。尽管去甲肾上腺素和多巴胺的使用剂量在 IABP 组患者中较低，但其血流动力学指标比非 IABP 患者更稳定，表明 IABP 对 FM 患者的血流动力学恢复有益。

应用 IABP 24h 后心功能改善，超声心动图 LVEF 由 37.5% 显著提高至 45.4%，表明机械生命支持减轻了心脏的工作负担，提高了心脏的工作效率。IABP 的应用与 LVEF 的更早和更显著的改善有关，这是 FM 患者生存的一个重要决定因素^[5,7]。

FM 是一种主要由病毒感染引起的心脏过度炎症反应过程，可导致急性发作严重心力衰竭。病毒感染是大多数患者的病因，过度激活的免疫反应和炎症风暴是 FM 启动和发展的关键致病机制^[12,13]。与缺血性心脏病中发生的心肌不可逆死亡不同，炎症反应诱导的心肌损伤在一定程度上是一个可逆的病理过程。因此，暴发性心肌炎的病理生理过程包括病毒病原体引起的直接心肌损伤，以及免疫反应和急性炎症性休克引起的间接损伤^[13,16]。因此，当炎症风暴逐渐消退时，暂时的机械循环支持以降低心脏负荷可能会导致更好的预后。

(下转第 491 页)

- 15 Zhang ZY, Qian LL, Wang N, et al. Glucose fluctuations promote vascular BK channels dysfunction via PKC α /NF- κ B/ μ Rf1 signaling[J]. J Mol Cell Cardiol, 2020, 145:14-24.
- 16 Schisano B, Tripathi G, McGee K, et al. Glucose oscillations, more than constant high glucose, induce p53 activation and a metabolic memory in human endothelial cells[J]. Diabetologia, 2011, 54(5): 1219-1226.
- 17 Costantino S, Paneni F, Battista R, et al. Impact of glycemic variability on chromatin remodeling, oxidative stress and endothelial dysfunction in patients with type 2 diabetes and with target HbA1c levels[J]. Diabetes, 2017, 66(9):2472-2482.
- 18 Ying C, Zhou X, Chang Z, et al. Blood glucose fluctuation accelerates renal injury involved to inhibit the AKT signaling pathway in diabetic rats[J]. Endocrine, 2016, 53(1):81-96.
- 19 Liu F, Wu M, Feng YH, et al. Influence of HbA1c on short-term blood pressure variability in type 2 diabetic patients with diabetic nephropathy[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2013, 14(11):1033-1040.
- 20 Bae EH, Lim SY, Han KD, et al. Association between systolic and diastolic blood pressure variability and the risk of end-stage renal disease[J]. Hypertension, 2019, 74(4):880-887.
- 21 Khadka B, Tiwari ML, Timalina B, et al. Prevalence and factors associated with microalbuminuria among type 2 diabetic patients: a hospital based study[J]. JNMA J Nepal Med Assoc, 2018, 56(209):516-521.
- 22 Mateo-Gavira I, Vilchez-Lopez FJ, Garcia-Palacios MV, et al. Nocturnal blood pressure is associated with the progression of microvascular complications and hypertension in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(7):1326-1332.
- 23 Ahmad T, Ulhaq I, Mawani M, et al. Microalbuminuria in type-2 diabetes mellitus; the tip of iceberg of diabetic complications[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(3):519-523.
- 24 Li J, Wang F, Jian G, et al. Analysis of 24-hour ambulatory blood pressure monitoring in patients with diabetic nephropathy: a hospital-based study[J]. Clin Nephrol, 2013, 79(3):199-205.
- 25 Sasaki N, Ozono R, Fujiwara S, et al. Impaired glucose metabolism is associated with visit-to-visit blood pressure variability in participants without cardiovascular disease[J]. Int J Hypertens, 2018, 2018: 5126270.

(2022-05-09 收稿 2022-08-10 修回)

(上接第 463 页)

总之, 本研究表明, 早期 IABP 植入可降低 FM 患者的院内死亡率, 改善血流动力学不稳定, 减轻心功能不全。因此, 除非有禁忌, FM 患者应尽早接受 IABP 治疗。

参 考 文 献

- 1 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]. 中华心血管病杂志, 2017, 45(9):742-752.
- 2 Gupta S, Markham DWD, Drazner MH, et al. Fulminant myocarditis[J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2008, 5(11):693-706.
- 3 揭英纯, 蒋溢为, 梁克纪, 等. 机械循环支持联合免疫调节治疗暴发性心肌炎的单中心真实世界研究[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(3):277-281.
- 4 Li S, Xu S, Li C, et al. A life support-based comprehensive treatment regimen dramatically lowers the in-hospital mortality of patients with fulminant myocarditis: a multiple center study[J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(3):369-380.
- 5 Wang D, Li S, Jiang J, et al. Chinese society of cardiology expert consensus statement on the diagnosis and treatment of adult fulminant myocarditis[J]. Sci China Life Sci, 2019, 62(2):187-202.
- 6 惠汝太. 暴发性心肌炎处理: 中国方案简便易行, 疗效卓著, 亟需推广[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(1):1-10.
- 7 Zhou N, Zhao Y, Jiang J, et al. Impact of mechanical circulatory support and immunomodulation therapy on outcome of patients with fulminant myocarditis: Chinese registry of fulminant myocarditis[J]. Signal Transduct Target Ther, 2021, 6(1):350.
- 8 蒋建刚, 刘超, 崔广林, 等. 暴发性心肌炎患者的长期预后及心功能受损的危险因素分析[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(3):263-269.
- 9 Gao ZW, Huang YZ, Zhao HM, et al. Impact of intra-aortic balloon counterpulsation on prognosis of patients with acute mMyocardial infarction: a meta-analysis[J]. Acta Cardiologica Sinica, 2017, 33(6):567-577.
- 10 Ezaka M, Maeda T, Ohnishi Y. Intraoperative vasoplegic syndrome in patients with fulminant myocarditis on ventricular assist device placement[J]. J Anesth, 2019, 33(2):304-310.
- 11 Zuo H, Li R, Ma F, et al. Temporal echocardiography findings in patients with fulminant myocarditis: beyond ejection fraction decline[J]. Front Med, 2020, 14(3):284-292.
- 12 Ahmar W, Leet A, Morton J. Diagnostic dilemmas and management of fulminant myocarditis[J]. Anaesth Intensive Care, 2007, 35(1):117-120.
- 13 Hang W, Chen C, Seubert JM, et al. Fulminant myocarditis: a comprehensive review from etiology to treatments and outcomes[J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1):287.
- 14 Tschöpe C, Van Linthout S, Klein O, et al. Mechanical unloading by fulminant myocarditis: LV-IMPELLA, ECMELLA, BI-PELLA, and PROPELLA concepts[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2019, 12(2):116-123.
- 15 汪道文, 惠汝太. 推行暴发性心肌炎处理的中国方案, 挽救更多生命[J]. 中华心血管病杂志, 2022, 50(3):212-218.
- 16 Thavendiranathan P, Verhaert D, Kendra KL, et al. Fulminant myocarditis owing to high-dose interleukin-2 therapy for metastatic melanoma[J]. Br J Radiol, 2011, 84(1001):e99-e102.

(2022-09-14 收稿 2022-10-19 修回)