

心脏疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002234

原发性心内膜弹力纤维增生症预后相关因素分析

汪谚秋, 易岂建

(重庆医科大学附属儿童医院心血管内科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、
儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室, 重庆 400014)

【摘要】目的:探讨原发性心内膜弹力纤维增生症(endocardial fibroelastosis, EFE)的临床特征及影响其预后的相关因素。**方法:**纳入 2008 年 1 月至 2018 年 4 月在重庆医科大学附属儿童医院心内科住院的 EFE 患儿 150 例(男 52 例,女 98 例),收集其起病年龄及体质量、临床症状、个人史、辅助检查等。其中出院后随访 92 例,根据随访时心功能及辅助检查结果分为缓解组($n=75$)与恶化组($n=17$),采用卡方检验、 U 检验进行统计学分析,采用 logistic 回归分析起病年龄及体质量、母孕期感染史、初诊心功能、心胸比、是否丙种球蛋白治疗、随访时间与预后的关系。**结果:**①150 例患儿起病中位年龄为 163 d,中位体质量为 7 kg,71.33% 的患者 2 周内无前驱感染,72% 以呼吸道症状起病,71.33% 心功能 I 级到 II 级,28.67% 心功能 III 级,31.33% 初诊心胸比 ≥ 0.70 。心脏超声心内膜厚度中位数为 2.5 mm,左室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVDd)平均值为 42.09 mm,左室短轴缩短率(left ventricular fraction shortening, LVFS)中位数为 18%,左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)平均值为 38%。55.33% 病毒抗体阳性。②92 例出院后规律随访患儿中,缓解组与恶化组间起病年龄、随访时间、心胸比差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。性别、母孕期感染史、初诊心功能分级、丙种球蛋白治疗在两组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。采用二元 logistic 回归校正性别、起病年龄、有无母孕期感染史、初诊心功能分级、是否丙种球蛋白治疗等混杂因素后,初诊心胸比小于 0.7 的患儿缓解概率明显升高($OR=6.89$, 95%CI=1.54~25.68),规律随访时间小于 2 年的患儿缓解概率明显降低($OR=0.11$, 95%CI=0.03~0.49)。**结论:**EFE 多发于婴幼儿,大部分患儿有前驱感染史或母孕期有感染史。初诊时心胸比小于 0.7 及随访时间大于 2 年为该病缓解的保护因素。

【关键词】心内膜弹力纤维增生症;原发性;临床特征;预后**【中图分类号】**R725.4**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-12-26An analysis of the factors related to the prognosis of
primary endocardial fibroelastosis

Wang Yanqiu, Yi Qijian

(Department of Cardiovascular Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University; Ministry of
Education Key Laboratory of Child Development and Disorders; China International Science and Technology
Cooperation Base of Child Development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To investigate the clinical features of primary endocardial fibroelastosis (EFE) and the factors affecting its prognosis. **Methods:** A total of 150 children with EFE (52 males and 98 females) who were hospitalized in the Department of Cardiology in Children's Hospital of Chongqing Medical University from January 2008 to April 2018 were enrolled. The age, body weight, clinical symptoms, personal history, and auxiliary examinations of the children at disease onset were collected. Among these patients, 92 were followed up after discharge from the hospital and were divided into remission group ($n=75$) and deterioration group ($n=17$) according to their cardiac function and auxiliary examination results at follow-up. The chi-square test and U test were used for statistical analysis. Logistic regression was used to analyze the association of age and body weight of the patients at disease onset, maternal infection history, cardiac function, and cardiothoracic ratio at initial diagnosis, status of gamma-globulin treatment, and duration of follow-up with prognosis. **Results:** The median age and median body weight of the 150 children at disease onset were 163 days and 7 kg, respectively; 71.33% of the patients had a prodromal infection within two weeks, 72% had respiratory symptoms as their earliest manifestations, 71.33% had a cardiac function of grade I–II, 28.67% had a cardiac function of grade III, and 31.33% had a cardiothoracic ratio of ≥ 0.70 at initial diagnosis. The median endocardial thickness, mean LVDd, median LVFS, and mean LVEF were 2.5 mm, 42.09 mm,

18%, and 38%, respectively. Fifty-five point three-three percent of the patients had positive viral antibody test results. Among the 92 children being regularly followed up, there were significant differences in age at disease onset, duration of follow-up, and cardiothoracic ratio between the remission group and the

作者介绍: 汪谚秋, Email: 943339537@qq.com,

研究方向: 小儿心血管疾病。

通信作者: 易岂建, Email: 1105643760@qq.com。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20190910.1631.002.html>

(2019-09-12)

deterioration group ($P<0.05$), but there were no significant differences in sex, maternal infection history, cardiac functional grading at initial diagnosis, or status of gamma-globulin treatment between the two groups ($P>0.05$). After correction of the confounding factors such as sex, age at disease onset, maternal infection history, cardiac functional grading at initial diagnosis, and status of gamma-globulin treatment using binary logistic regression, the percentage of remitted children with a cardiothoracic ratio of <0.7 at initial diagnosis increased significantly ($OR=6.89$, 95%CI=1.54 to 25.68), and the percentage of remitted children with a regular follow-up of <2 years decreased significantly ($OR=0.11$, 95%CI=0.03 to 0.49). **Conclusion:** EFE is prevalent in infants and young children, most of whom have a history of prodromal infection or maternal infection. An initial cardiothoracic ratio of <0.7 and a follow-up of >2 years are protective factors for remission of the disease.

[Key words] endocardial fibroelastosis; primary; clinical feature; prognosis

心内膜弹力纤维增生症(endocardial fibroelastosis, EFE)是以心内膜下胶原纤维与弹力纤维增生为特点的心脏病变,该病多发于婴幼儿,多数在一岁以内发病。研究表明,原发性心内膜弹力纤维增生症发病与病毒感染、免疫反应及遗传等因素有关,临床表现为进行性心力衰竭^[1]。近年研究显示,心肌重构为该病发生发展的重要病理生理机制,虽然针对其自身免疫机制治疗取得一定疗效,死亡率仍然很高^[2]。本研究总结 150 例心内膜弹力纤维增生症患儿临床资料,对其临床特点及预后相关因素进行回顾性分析,旨在提高对 EFE 的认识,改善预后。

1 临床资料与方法

1.1 研究对象

收集 2008 年 1 月至 2018 年 4 月在重庆医科大学附属儿童医院心内科住院的 EFE 患儿 150 例,其中男 52 例,女 98 例,起病年龄 30 d 至 3 岁,中位年龄 163 d。150 例患儿中,92 例患儿出院后继续于本院门诊随访,其中男 29 例,女 63 例,起病年龄 30 d 至 3 岁,中位年龄 160 d。入选标准:符合《小儿心脏病学(第 4 版)》诊断标准并初次治疗的心内膜弹力纤维增生症患儿。排除标准:①合并其他严重先天性心血管畸形的继发性心内膜弹力纤维增生症;②初诊 NYHA 分级Ⅳ级或心源性休克;③其他,包括观察指标不完善、确诊后即放弃治疗者。

本研究获得患儿家长知情同意,且获得重庆医科大学附属儿童医院伦理委员会的批准。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方案 确诊患儿根据心功能情况给予正性肌力药、利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂、 β 受体阻滞剂、糖皮质激素等治疗,150 例患儿中使用丙种球蛋白冲击治疗(2 g/kg)60 例,其中 44 例出院后继续随访。

1.2.2 观察指标 ①治疗前收集 150 例患儿临床症状、个人史、家族史、胸部正位片、心脏超声、心电图、血病毒抗体检测资料。其中心功能评价采用 NYHA 心功能分级;胸部正位片测量心胸比,心脏超声测量心内膜厚度及回声是否增强、室间隔与左室后壁厚度及动度、左室舒张期末内径(left ventricular end-diastolic diameter, LVDd)、左室短轴缩短率(left ven-

tricular fraction shortening, LVFS)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF);血液检测巨细胞病毒、EB 病毒及柯萨奇病毒抗体。92 例出院后规律随访患儿收集心功能评价、心电图及超声心动图指标。②出院后门诊随访的 92 例患儿预后评估标准。缓解标准:心功能不全症状缓解或改善一级以上,复查心脏超声提示心内膜厚度及回声、LVDd、LVFS、LVEF 均好转,心电图无明显异常。恶化标准:心功能不全症状无好转甚至加重、死亡,或复查心脏超声任一指标较前变差。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 进行资料分析,计量资料若服从正态分布用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,非正态分布用中位数(上下四分位数)表示。正态分布计量资料进行 t 检验,非正态分布计量资料进行秩和检验(U 检验),计数资料采用率来描述并进行卡方检验。相关性分析采用二元 logistic 回归分析,计算 OR 值及其 95%CI。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 临床特征

诊断为 EFE 并初次治疗的 150 例患儿中,男 52 例,女 98 例。起病中位年龄 163 d,中位体质量 7 kg,有心脏病家族史 10 例,母孕期有感染史 62 例,就诊前 2 周内前驱感染史(包括上呼吸道感染、中耳炎、胃肠道感染等)107 例。以呼吸症状(包括咳嗽、吼喘、气促、呼吸困难、呛奶等)起病者 108 例,以消化道症状(包括腹泻、呕吐、黄疸等)起病者 22 例,其他原因(包括体质量不增、浮肿、少尿、多汗、活动减少、无症状或体检发现心脏增大等)起病者 20 例。初诊心功能Ⅲ级 43 例,初诊心胸比 ≥ 0.70 者 47 例。心脏超声心内膜厚度中位数为 2.5 mm, LVDd 平均值为 42.09 mm, LVFS 中位数为 18%, LVEF 平均值为 38%。心电图提示 ST-T 改变 27 例, QT 高值或 QT 延长 23 例,房室传导阻滞或束支传导阻滞 8 例,室性早搏 10 例。血液病毒抗体检查中巨细胞病毒抗体阳性 60 例, EB 病毒抗体阳性 17 例,柯萨奇病毒抗体阳性 6 例(表 1)。150 例患儿中死亡 15 例,其中男 3 例,女 12 例,起病年龄均在 1 岁以内,最小 30 d,初诊心功能均为Ⅲ级。其中,因中断治疗后心力衰竭死亡 4 例,因突发心律失常或急性心衰死亡 3 例,因急性呼吸衰竭死亡 5 例,治疗过程中并发坏死性小肠结肠炎死亡 1 例,感染性休克死亡 1 例,因呛奶窒息死亡 1 例。

表 1 150 例 EFE 患者基本临床特征

项目	指标
性别(例,男/女)	52/98
起病年龄[d, $M(Q_1, Q_3)$]	163(102, 307)
初诊体重[kg, $M(Q_1, Q_3)$]	7(5.5, 8.0)
心脏病家族史(n, %)	10(6.67)
母孕早期感染史(n, %)	62(41.33)
前驱感染史(n, %)	107(71.33)
首诊表现(n, %)	
呼吸道症状	108(72.00)
消化道症状	22(14.67)
其他	20(13.33)
心脏超声	
心内膜厚度[mm, $M(Q_1, Q_3)$]	2.5(2.2, 3.0)
LVDd(mm, $\bar{x} \pm s$)	42.09 $\pm$ 7.32
LVFS[% , $M(Q_1, Q_3)$]	0.18(0.15, 0.21)
LVEF(% , $\bar{x} \pm s$)	0.38 $\pm$ 0.08
心功能(n, %)	
I - II 级	107(71.33)
III 级	43(28.67)
心胸比(n, %)	
<0.70	103(68.66)
≥ 0.70	47(31.33)
心电图(n, %)	
ST-T 改变	27(18.00)
QT 高值或 QT 延长	23(15.33)
传导阻滞	8(5.33)
室性早搏	10(6.67)
血液病毒抗体检查(n, %)	
巨细胞病毒抗体	60(40.00)
EB 病毒抗体	17(11.33)
柯萨奇病毒抗体	6(4.00)

2.2 92 例患儿出院后随访患者临床特征比较

92 例患儿出院后规律随访患儿中,缓解组($n=75$)与恶化组($n=17$)间的起病年龄($U=-1.992, P<0.05$)、初诊心胸比($\chi^2=12.573, P<0.05$)及规律随访时间($\chi^2=10.625, P<0.05$)差异有统计学意义,缓解组起病年龄、随访时间明显大于恶化组,心胸比明显小于恶化组。性别、有无母孕期感染史、初诊心功能分级、是否丙种球蛋白治疗在 2 组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 2。

表 2 92 例随访 EFE 患者临床特征比较

项目	缓解组	恶化组	检验值	P 值
性别(例,男/女)	23/52	6/11	0.137 ^a	0.711
起病年龄[d, $M(Q_1, Q_3)$]	190(116, 328)	123(88, 176)	-1.992 ^b	0.046
母孕早期感染史(n, %)	33(44.00)	7(41.18)	0.045 ^a	0.832
心功能(n, %)			0.205 ^a	0.651
I - II 级	58(77.33)	14(82.35)		
III 级	17(22.67)	3(17.65)		
心胸比(n, %)			12.573 ^a	0.000
<0.70	59(78.67)	6(35.29)		
≥ 0.70	16(21.33)	11(64.71)		
丙种球蛋白治疗(n, %)	37(49.33)	7(41.18)	0.370 ^a	0.543
规律随访时间(n, %)			10.625 ^a	0.001
<2 年	29(38.67)	14(82.35)		
≥ 2 年	46(61.33)	3(17.65)		

注:a, χ^2 值;b:U 值

2.3 影响 EFE 预后的相关因素分析

2.3.1 EFE 的单因素 logistic 回归分析 以随访时患儿病情缓解或恶化为因变量,分别以性别、起病年龄、有无母孕期感染史、初诊心功能分级、初诊心胸比、是否丙种球蛋白治疗、规律随访时间为自变量,进行单因素 logistic 回归分析。结果提示患儿缓解或恶化与初诊心胸比($OR=4.85, 95\%CI=1.61\sim 14.74$)、规律随访时间($OR=0.14, 95\%CI=0.04\sim 0.51$)有关(表 3)。

表 3 EFE 患者的单因素 logistic 回归

因素	OR	95%CI	P
性别	1.23	0.41~3.74	0.711
起病年龄(d)	1.00	0.99~1.00	0.324
母孕期感染史	0.89	0.31~2.59	0.832
心功能	0.73	0.19~2.85	0.651
心胸比	4.85	1.61~14.74	0.005
丙种球蛋白治疗	0.72	0.25~2.09	0.544
随访时间	0.14	0.04~0.51	0.003

2.3.2 EFE 的多因素 logistic 回归分析 以随访时患儿病情缓解或恶化为因变量,将单因素 logistic 回归分析中有统计学意义的初诊心胸比及规律随访时间纳入多因素 logistic 回归分析,同时矫正性别、起病年龄、有无母孕期感染史、初诊心功能分级、是否丙种球蛋白治疗等混杂因素后,初诊心胸比小于 0.7 的患儿缓解概率明显升高($OR=6.89, 95\%CI=1.54\sim 25.68$),规律随访时间小于 2 年的患儿缓解概率明显降低($OR=0.11, 95\%CI=0.03\sim 0.49$)(表 4)。

表 4 EFE 患者的多因素 logistic 回归

因素	OR	95%CI	P
心胸比	6.29	1.54~25.68	0.010
随访时间	0.11	0.03~0.49	0.003

3 讨论

心内膜弹力纤维增生症多发于婴幼儿,是以心内膜下胶原纤维与弹力纤维增生为特点的心脏病变。其病因不明,可能与病毒感染、免疫反应及遗传学因素有关。有研究对 EFE 患儿进行病毒基因 PCR 检测,80%的患儿腮腺炎病毒阳性,且证实母孕期病毒感染可经胎盘传播引起胎儿 EFE^[3]。本研究中 41.33%的患儿母孕期有感染史,71.33%的患儿就诊前 2 周内前驱感染史,55.33%的患儿就诊时血病毒抗体为阳性,可间接证实病毒感染与 EFE 有一定相关性。

研究显示,母体抗 SS-A(Ro)自身抗体或抗 SS-B(La)自身抗体阳性也可引起胎儿 EFE,免疫组学分析该类 EFE 患儿心内膜组织有弥漫性的 IgG 沉积^[4-5],证实免疫反应可能为 EFE 的病因,故 EFE 治疗目标除控制心力衰竭外,近年来加用糖皮质激素

及静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)治疗取得一定疗效。这可能与 IVIg 可有效降低血清 IgE 水平,并可增加糖皮质激素亲和力,具有免疫调节作用有关^[6]。另一回顾性队列研究发现,对于病毒性或特发性扩张型心肌病患儿,IVIg 对存活率无影响,但有助于改善左心收缩功能^[7]。焦萌等^[8]研究发现,大剂量 IVIg 治疗 EFE 患儿一年后,治疗组与对照组 LVEF 及 LVDd 改善差异无统计学意义,但治疗组环磷酰胺使用率明显低于对照组。本研究中,心脏超声指标是评估病情是否好转的重要指标,且分析结果提示是否丙种球蛋白治疗对 EFE 患儿预后无显著影响,这可能与样本量小及混杂因素较多有关。

近年来有研究提示,多种致病基因的突变参与了 EFE 发病,包括 *TAZ* 基因^[9-10]、*Nexn* 基因^[11]、*Nebulette* 基因^[12]、*CSRP3* 基因^[13]等。Aherrahrou 等^[11]实验敲除小鼠 *Nexn* 基因,生后 4 d 实验组小鼠心脏质量是对照组的 2.3 倍,表现为左室扩张、室壁增厚、心功能下降,且可见心内膜下胶原纤维与弹性纤维沉积。因此,EFE 的发病与遗传易感性有关。

Lurie 等^[14]指出,EFE 的严重程度与潜在心脏应激的发作时间有关,胎儿发育和早期婴儿期是心内膜弹力纤维增生症反应最活跃的时期,且此期也为心脏增大最快速的时期。本研究中,多数 EFE 患儿均有不同程度的心脏增大,心胸比增高,且多因素 logistic 回归分析显示初诊心胸比小于 0.7 组较大于 0.7 组缓解明显。此结果间接证实早诊断、早治疗为影响 EFE 预后的主要因素。

国内多个研究证实,早期诊断及长期规律随访是影响心内膜弹力纤维增生症患儿预后的主要因素。丛晓辉等^[15]和王晓帅^[16]研究显示,规律治疗 6 个月时治愈率为 42.9%,规律治疗 12 个月时治愈率为 52.1%。本研究中,随访时间小于 2 年组好转率为 67.4%,随访时间大于 2 年组好转率为 93.9%,且多因素 logistic 回归分析显示规律随访时间小于 2 年为影响预后的危险因素。因此,EFE 早诊断、早期规范治疗并长期随访,对提高治愈率、改善预后至关重要。

本研究不足之处包括研究对象仅来源于本院住院患者,样本的代表性有一定局限性;本研究为回顾性研究,且资料收集的时间跨度较大,不同时间或不同研究者对该病的认识不同。早期某些辅助检查不完善,部分患儿随访时间不固定,混杂因素较多,这些均对研究的客观性与科学性有一定影响。

参 考 文 献

- [1] 王晓帅,董湘玉. 儿童心内膜弹力纤维增生症相关研究进展[J]. 兰州大学学报(医学版),2016,42(5):68-71.
- [2] Shimada S,Robles C,Illigens BM,et al. Distention of the immature left ventricle triggers development of endocardial fibroelastosis;an animal model of endocardial fibroelastosis introducing morphopathological features of evolving fetal hypoplastic left heart syndrome[J]. Biomed Res Int,2015,2015:462469.
- [3] Ni J,Bowles NE,Kim YH,et al. Viral infection of the myocardium in endocardial fibroelastosis molecular evidence for the role of mumps virus as an etiologic agent[J]. Circulation,1997,95(1):133-139.
- [4] Nield LE,Silverman ED,Taylor GP,et al. Maternal anti-Ro and anti-La antibody-associated endocardial fibroelastosis[J]. Circulation,2002,105(7):843-848.
- [5] Pises N,Acherman RJ,Iriye BK,et al. Positive maternal anti-SSA/SSB antibody-related fetal right ventricular endocardial fibroelastosis without atrioventricular block,reversal of endocardial fibroelastosis[J]. Prenat Diagn,2009,29(2):177-178.
- [6] 温淑娟. 儿童心内膜弹力纤维增生症 52 例远期预后随访观察[D]. 石家庄:河北医科大学,2017:1-74.
- [7] Heidendaal JF,Den Boer SL,Wildenbeest JG,et al. Intravenous immunoglobulins in children with new onset dilated cardiomyopathy[J]. Cardiol Young,2018,28:46-54.
- [8] 焦萌,韩玲,金梅,等. 大剂量丙种球蛋白治疗婴幼儿特发性心内膜弹力纤维增生症临床分析[J]. 心肺血管病杂志,2013,32(3):283-285.
- [9] Brady AN,Shehata BM. X-linked fetal cardiomyopathy caused by a novel mutation in the *TAZ* gene[J]. Prenat Diagn,2006,26(5):462-465.
- [10] Bakšienė M,Benušienė E,Morkūnienė A,et al. A novel intronic splice site tafazzin gene mutation detected prenatally in a family with Barth syndrome[J]. Balkan J Med Genet,2016,19(2):95-100.
- [11] Aherrahrou Z,Schlossarek S,Stoelting S,et al. Knock-out of nexilin in mice leads to dilated cardiomyopathy and endomyocardial fibroelastosis[J]. Basic Res Cardiol,2016,111(1):6.
- [12] Purevjav E,Varela J,Morgado M,et al. Nebulette mutations are associated with dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis[J]. J Am Coll Cardiol,2010,56(18):1493-1502.
- [13] Mohapatra B,Jimenez S,Lin JH,et al. Mutations in the muscle LIM protein and alpha-actinin-2 genes in dilated cardiomyopathy and endocardial fibroelastosis[J]. Mol Genet Metab,2003,80(1-2):207-215.
- [14] Lurie PR. Changing concepts of endocardial fibroelastosis[J]. Cardiol Young,2010,20(2):115-123.
- [15] 丛晓辉,李晓惠,张明明,等. 卡维地洛治疗小儿原发性心内膜弹力纤维增生症疗效分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2014,8(2):169-173.
- [16] 王晓帅. 原发性心内膜弹力纤维增生症 31 例临床研究[D]. 兰州:兰州大学,2016:1-42.

(责任编辑:张辉洁)