

暴发性心肌炎患者降钙素原及细胞因子水平增高^{*}曹岩岩 汪璐芸 苗琨 赵春霞 李宗哲 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:分析暴发性心肌炎(FM)患者炎症相关指标白细胞(WBC)计数、降钙素原(PCT)及细胞因子水平变化。方法:连续入选临床诊断 FM 患者 120 例,收集实验室炎症相关指标,包括 WBC 计数及分类、PCT 和部分细胞因子水平及其动态变化结果。根据患者出院病情转归情况,将 120 例 FM 患者分为非好转组 15 例与好转组 105 例,并比较 2 组血常规、PCT、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、红细胞沉降率(ESR)及细胞因子水平。结果:①FM 患者入院第 1 天,WBC 总数高于正常范围[均值(9.91 ± 0.41) $\times 10^9/L$],并且中性粒细胞绝对值升高[均值(7.98 ± 0.40) $\times 10^9/L$];入院后第 3 和 7 天,WBC 计数较第 1 天升高($P=0.045, 0.013$)。②入院第 1 天,PCT(均值 2.92 ng/mL,参考范围 <0.05 ng/mL)显著高于正常值,第 3 天高达 18.26 ng/mL,第 7 天仍为 3.02 ng/mL;血中细胞因子水平白介素(IL)-1 β 、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 水平均显著高于正常范围。③非好转组与好转组比较,仅 hsCRP 差异有统计学意义($P=0.027$)。另外,非好转组细胞因子 IL-2R 及 IL-10 高于好转组($P=0.025, 0.032$)。结论:FM 患者细胞因子水平、血浆 PCT、外周血 WBC 及中性粒细胞均显著增高,并与细菌感染无关。

关键词 暴发性心肌炎;降钙素原;白细胞计数;细胞因子

中图分类号 R542.2⁺1

文献标识码 A

DOI 10.11768/nkjwzzzz20230604

Elevated levels of procalcitonin and cytokines in patients with fulminant myocarditis CAO Yan-yan, WANG Lu-yun, MIAO Kun, ZHAO Chun-xia, LI Zong-zhe, WANG Dao-wen^{*}. Division of Cardiology, Departments of Internal Medicine, 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 analyze the changes of white blood cells (WBCs), procalcitonin (PCT), and cytokines in patients with fulminant myocarditis (FM). Methods: A total of 120 patients with FM were selected consecutively, and laboratory inflammation related tests were collected, including leucocyte count and classification, PCT and some cytokines levels and their dynamic changes. According to the discharge condition of the patients, 120 objects were divided into a non-improvement group ($n=15$) and an improvement group ($n=105$), and the above indicators were compared between the two groups. Results: On the first day of admission of patients with FM, the total number of WBCs was greater than the normal range [mean (9.91 ± 0.41) $\times 10^9/L$], and the absolute value of neutrophils increased [mean (7.98 ± 0.40) $\times 10^9/L$]. On the 3rd and 7th days after admission, the leucocyte count increased compared to the 1st day ($P=0.045, 0.013$). On the first day of admission, PCT (mean 2.92 ng/mL, reference range <0.05 ng/mL) was significantly higher than normal, reaching 18.26 ng/mL on the third day, and still reaching 3.02 ng/mL on the 7th day. Blood cytokines including interleukin (IL)-1 β , IL-2R, IL-6, IL-8, IL-10 and TNF- α in FM patients were significantly higher than the normal range. There was statistically significant difference in hsCRP between the improvement group and the non-improvement group ($P=0.027$). In addition, the levels of IL-2R and IL-10 were higher in the non-improvement group than in the improvement group ($P=0.025, 0.032$). Conclusion: In patients with FM, the levels of peripheral blood WBCs, neutrophils, plasma PCT and cytokines are significantly increased, but not related to bacterial infection.

Key words Fulminant myocarditis; White blood cells; Procalcitonin; Cytokines

暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM)起病急骤,病情进展极其迅速,可快速出现泵衰竭、血流动力学障碍及严重心律失常,早期死亡率极高^[1,2]。因此,早期识别、正确诊断和及时治疗对 FM 的临床

预后至关重要。FM 可能由不同的组织类型和病因引起,只有心肌活检才能明确诊断,并通过病因指导治疗^[3]。感染是 FM 最主要的致病原因,以病毒最为常见,病毒直接损伤及免疫介导的组织损伤是

^{*}基金项目:国家自然科学基金项目(No:82241034)

^{*}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

FM 心肌损伤的病理生理机制^[4,5]。虽然心肌活检是诊断 FM 的金标准,但因其为侵入性操作,尚不能广泛开展^[5]。白细胞(WBC)计数、降钙素原(PCT)、超敏 C 反应蛋白(hsCRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)及细胞因子是炎症反应的重要标志^[7],在多种心血管疾病(如急性心肌梗死、急性心力衰竭)中,其水平明显升高^[8,9]。本研究连续收集 120 例 FM 患者的临床资料,分析相关炎症指标在 FM 患者中的水平变化及其诊断价值。

资料与方法

一般资料 选取 2017 年 1 月-2022 年 6 月在华中科技大学同济医学院附属同济医院心内科住院治疗并临床诊断为 FM 的患者 120 例。FM 的诊断标准以 FM 诊断与治疗的中国专家共识^[1]为依据。纳入标准:①症状出现的 2~4 周内起病,可表现为胸痛、胸闷、全身乏力、不思饮食;②迅速出现严重的血液动力学障碍、心律失常,甚至猝死;③需要血管活性药物或辅助循环装置-主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)和/或体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)维持血流动力学的稳定;④实验室检测显示心肌严重受损(肌钙蛋白 T 或 I 升高)、超声心动图可见弥漫性室壁运动减弱、磁共振检查示心肌水肿和/或典型心肌炎延迟强化、或心肌活检发现心肌炎症特征改变,并且经冠状动脉造影排除了冠脉阻塞性病变。本研究经医院伦理委员会批准,所有患者或家属均知情并签署同意书。根据患者出院病情转归情况,将 120 例患者分为非好转组与好转组,其中有 15 例患者因死亡或放弃治疗分为非好转组,其余 105 例患者为好转组。

方法 检测患者治疗前血常规、PCT、hsCRP、ESR 及细胞因子[白介素(IL)-1β、IL-2R、IL-6、IL-8、

IL-10、肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor-α, TNF-α]水平,以及治疗后第 3 和 7 天血常规、PCT 及 hsCRP 水平。所有检测项目均送至本院检验科进行;血常规采用希斯美康仪检测;PCT、hsCRP 在罗氏平台,使用化学发光法进行检验。

统计学分析 采用 SPSS 22.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单向 ANOVA 检验;计数资料以百分数(%)表示,通过 χ^2 检验进行比较。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

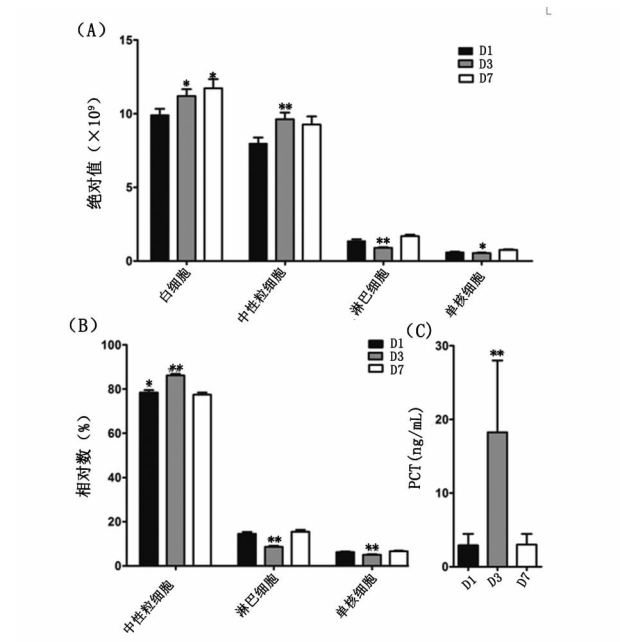
一般基线资料 本研究共纳入 120 例 FM 患者,其中男 65 例,女 55 例。年龄 13~80 岁,平均(55.5 ± 16.6)岁(中位数 36 岁)。患者住院 1~36 d,平均 11.6 d(中位数 10 d)。所有患者均行心脏彩超检查,64 例患者行心脏磁共振检查,仅 46 例患者行心肌活检。

外周血 WBC 计数 120 例 FM 患者入院第 3 和 7 天的 WBC 绝对计数平均值较第 1 天升高($P = 0.045/0.013$)。进一步行 WBC 分类分析,发现以中性粒细胞绝对计数升高为主,第 3 和 7 天较第 1 天升高,但仅第 3 天有统计学意义($P = 0.009$)。淋巴细胞及单核细胞绝对计数第 1 天均在正常范围内;第 3 天,二者较第 1 天降低,仅淋巴细胞有统计学意义($P = 0.001$);第 7 天,二者较第 1 天升高,仅单核细胞有统计学意义($P = 0.011$)。比较 WBC 相对计数,发现第 1 天与参考范围比较,中性粒细胞升高,淋巴细胞降低;第 3 天与第 1 天比较,中性粒细胞升高,淋巴细胞及单核细胞降低(P 均 < 0.05);第 7 天与第 1 天比较,中性粒细胞降低,而淋巴细胞及单核细胞升高,但差异无统计学意义(P 均 > 0.05),见表 1、图 1。

FM 患者入院第 1 天其他炎症相关指标 入院第 1 天,FM 患者的 hsCRP 平均值高于正常范围

表 1 FM 患者入院 WBC 计数及其变化

时间	绝对数(×10 ⁹)				相对数(%)		
	WBC 总数	中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞	中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞
第 1 天($\bar{x} \pm s$)	9.91±0.41	7.98±0.40	1.35±0.13	0.60±0.04	78.47±1.09	14.50±0.87	6.25±0.34
DI 超出正常范围例数(例)	48	70	2	42	82	1	23
第 3 天($\bar{x} \pm s$)	11.20±0.47	9.62±0.46	0.89±0.05	0.54±0.03	89.20±0.69	8.57±0.51	5.08±0.27
第 7 天($\bar{x} \pm s$)	11.73±0.62	9.26±0.56	1.68±0.11	0.75±0.05	77.49±0.99	15.45±0.85	6.63±0.26
参考范围	3.5~9.5	1.8~6.3	1.1~3.2	0.1~0.6	40~75	20~50	3~10
P 值(D1 vs D3)	0.045	0.009	0.001	0.229	0.000	0.000	0.007
P 值(D1 vs D7)	0.013	0.057	0.053	0.011	0.508	0.442	0.365



注:(A)WBC 分类绝对计数变化情况;(B)WBC 分类相对计数变化情况;(C)PCT 水平变化情况,* $P<0.05$,** $P<0.01$

图1 FM 患者 WBC 及 PCT 水平

113 例(94.17%);第3天,hsCRP 进一步升高为 64.31 mg/L,第7天可下降至 38.47 mg/L。第1天 ESR 平均水平为 18.65 mm/h,其中男性(65 例) ESR 平均值在正常范围内;女性(55 例)高于正常值,见表2。

入院第1天,患者 PCT 水平明显高于正常范围

106 例(83.33%);第3天(18.26 ng/mL)及第7天(3.02 ng/mL)PCT 水平高于第1天(2.92 ng/mL),即使第7天 PCT 水平较第3天有所下降,但仍高于正常范围,见表2、图1。

120 例 FM 患者中,有 81 例患者入院治疗前检查了细胞因子水平,IL-1 β 、IL-2R、IL-6、IL-8、IL-10、TNF- α 均高于正常范围,见表2。

不同转归组 PCT、CRP、ESR、WBC 及炎症因子水平 好转组 105 例(男 57,女 48),平均(38.5 $\pm$ 15.7)岁;非好转组15 例(男 8,女 7),平均(46.0 $\pm$ 21.2)岁(P 均 >0.05)。非好转组 WBC 计数、hsCRP、ESR、PCT 高于好转组,但仅 hsCRP 差异有统计学意义($P=0.027$)。81 例 FM 患者检测细胞因子,其中 69 例好转,12 例非好转,非好转组所有患者细胞因子水平高于好转组,但仅 IL-2R 及 IL-10 差异有统计学意义($P=0.025$ 、 0.032),见表3。提示细胞因子风暴是 FM 的核心致病机制,而且一定程度提示细胞因子水平增高越明显,病情越严重。

讨 论

本研究发现:①FM 患者 PCT 水平显著高于正常范围,且在出院前仍然维持高水平,与细菌感染无关;②所检测的细胞因子水平均显著增高,一定程度反应病情的严重程度;③大多数患者外周血 WBC 计数和中性粒细胞水平增高。大多数患者 hsCRP 增高,但是 ESR 变化不明显。这表明,FM 是严重的

表2 FM 患者入院第1天其他炎症相关指标

数值	PCT (ng/mL)	hsCRP (mg/L)	ESR (mm/h)		炎症因子					
			男	女	IL-1 β (pg/mL)	IL-2R (U/mL)	IL-6 (pg/mL)	IL-8 (pg/mL)	IL-10 (pg/mL)	TNF- α (pg/mL)
平均值	2.92	59.44	13.65	24.12	11.28	1037.33	251.98	239.13	83.16	17.34
标准差	1.54	6.35	2.11	3.83	2.22	119.89	93.74	84.83	25.57	2.09
正常范围	<0.05	<1	0~15	0~20	<5	233~710	<7	<62	<9.1	<8.1

表3 好转组与非好转组炎症相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	WBC 计数 ($\times 10^9$)	WBC 分类($\times 10^9$)			PCT (ng/mL)	hsCRP (mg/L)	ESR (mm/h)
			中性粒细胞	淋巴细胞	单核细胞			
好转组	105	9.40 $\pm$ 0.37	7.51 $\pm$ 0.35	1.33 $\pm$ 0.13	0.58 $\pm$ 0.04	2.5 $\pm$ 1.65	51.4 $\pm$ 5.97	17.46 $\pm$ 2.10
非好转组	15	13.53 $\pm$ 1.91	11.27 $\pm$ 1.91	1.46 $\pm$ 0.46	0.77 $\pm$ 0.10	6.12 $\pm$ 4.40	113.54 $\pm$ 24.77	28.17 $\pm$ 9.96
P 值		0.05	0.072	0.742	0.095	0.457	0.027	0.313

组别	例	炎症因子				
		IL-1 β (pg/mL)	IL-2R(U/mL)	IL-6(pg/mL)	IL-8(pg/mL)	IL-10(pg/mL)
好转组	105	10.75 $\pm$ 2.51	871.99 $\pm$ 109.87	137.31 $\pm$ 74.63	152.26 $\pm$ 49.99	44.17 $\pm$ 20.82
非好转组	15	14.3 $\pm$ 4.33	1988.08 $\pm$ 424.46	911.35 $\pm$ 432.41	738.6 $\pm$ 487.71	307.38 $\pm$ 106.43
P 值		0.574	0.025	0.104	0.256	0.032

炎症性疾病,但是与细菌感染有显著不同,其细胞因子增高明显,提示炎症风暴的特点。

有相关报道指出 WBC、hsCRP 水平有助于识别早期 FM^[10,11]。WBC 是临床上最常用的一种炎症标志物,是最常用的判断炎症的方法^[7]。本研究中,治疗后 WBC 计数在第 3 和 7 天均较第 1 天升高,可能与使用糖皮质激素相关。hsCRP 是一种非特异性的炎症标志物,CRP 是由肝脏合成的一种急性期反应蛋白,在组织损伤和感染时水平快速升高。通常为感染性疾病、自身免疫性疾病的急性期反应蛋白,可用于预测多种疾病如冠状动脉疾病、卒中、败血症和癌症^[12,13]。ESR 是一项反应炎症的非特异性指标^[14,15]。细胞因子是免疫原或其他刺激剂诱导多种细胞产生的低分子量可溶性蛋白质,在传递信息和免疫细胞的调节、活化、增殖、分化及炎症反应中起重要作用。PCT 是一种无激素活性降钙素的前肽物质,在正常代谢过程中,由甲状腺 C 细胞分泌产生的 PCT 很少能在健康人群的血清或脑脊液中检测到($<0.05 \mu\text{g/L}$)^[16]。PCT 大约有 1/3 由肾脏排泄,其余的由血浆代谢。然而,在内毒素和其他介质(如 IL-1 β 、TNF- α 和 IL-6)的作用下,PCT 的释放会激增^[17]。PCT 优于 WBC 或 CRP 等标记物,对细菌感染具有更强的特异性,用于区分细菌与病毒感染和其他非传染性疾病。同时,越来越多的研究支持在心血管疾病患者中进行 PCT 检测,包括呼吸短促、可能的心力衰竭、怀疑心内膜炎和急性冠状动脉综合征的患者^[18]。除对心力衰竭预后具有预测价值外,有证据表明 PCT 与冠心病患者动脉粥样硬化程度及其预后相关^[19]。在急性冠状动脉综合征患者中,特别是在复杂病例中,PCT 水平明显升高,与稳定型心绞痛患者比较,死于心血管疾病及急性冠状动脉综合征患者 PCT 浓度显著升高^[20]。本研究纳入的 FM 患者入院当天及治疗后第 3 和 7 天 PCT 均高于正常范围,而且这些患者已经排除了细菌感染,这与 FM 患者体内细胞因子水平升高密切相关。经治疗后,PCT 水平在第 7 天较第 3 天明显下降,可能是患者体内炎症风暴得到控制所致。

本研究还发现 FM 患者细胞因子水平较正常值明显升高,是体内的炎症风暴所致。病原体侵袭人体,可能会过度刺激免疫反应,导致了心肌炎的快速发展。浸润心肌的免疫细胞大部分是 T 淋巴细胞、巨噬细胞,很少有 B 淋巴细胞^[21]。此外,淋巴细胞性心肌炎、嗜酸性粒细胞性心肌炎和巨细胞性心肌炎均是严重免疫紊乱的结果。在 FM 早期,来源于

不同免疫细胞(如中性粒细胞、单核细胞和淋巴细胞)的细胞因子分泌失调,而且这一情况严重破坏了人体整个免疫系统,扰乱了免疫内稳态,也称之为“细胞因子风暴”^[4]。细胞因子风暴的激活可由多种因素触发,病因包括病毒^[22]、细菌^[23]、螺旋体^[24]和真菌^[25],它们可以通过相应受体启动免疫过程,如 toll 样受体,产生大量细胞因子。而细胞因子过度产生进一步影响心肌收缩和电传导。因此,细胞因子风暴在 FM 的发病机制中起着重要作用^[14]。这也可以解释 FM 患者炎症相关指标升高的原因,也是使用激素及丙种球蛋白进行治疗的理论依据^[26]。

本研究为回顾性研究,且为单中心来源,无法完全反映出整体人群中发生 FM 患者的预后。FM 的发病率不高,故本研究的样本量较少,尤其非好转组人数更少,可能存在入选偏倚及统计分析的偏倚。仅 15 例患者纳入非好转组,这些患者入院后均得到了及时治疗,非好转原因包括高龄、发病后未及时就诊、经济原因拒绝 ECMO 等辅助循环支持。最后,本研究仅部分患者行心肌活检(46 例),确诊 FM 均由临床诊断,而缺乏诊断的金标准。因此,未来需进一步行多中心、大样本前瞻性研究来进一步验证炎症相关指标在 FM 患者中的水平。

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 蒋建刚,赵春霞,汪道文.提高暴发性心肌炎的救治成功率,需要“早诊早治”[J].内科急危重症杂志,2022,28(6):441-443.
- 3 Giordani AS,Baritussio A,Vicenzetto C,et al. Fulminant myocarditis: when one size does not fit all - a critical review of the literature [J]. Eur Cardiol,2023,20(18): e15.
- 4 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.
- 5 Montero S,Abrams D,Ammirati E,et al. Fulminant myocarditis in adults: a narrative review [J]. J Geriatr Cardiol,2022,19(2): 137-151.
- 6 Yu M,Hu J,Zhu MX,et al. Cardiac fibroblasts recruit Th17 cells infiltration into myocardium by secreting CCL20 in CVB3-induced acute viral myocarditis[J]. Cell Physiol Biochem,2013,32(5): 1437-1450.
- 7 Pothineni NVK,Subramany S,Kuriakose K,et al. Infections, atherosclerosis, and coronary heart disease [J]. Eur Heart J,2017,38(43): 3195-3201.

- 入封堵术治疗[J]. 内科急危重症杂志, 2016, 22(4): 315-320.
- 7 Gong W, Ma Y, Li A, et al. Trimetazidine suppresses oxidative stress, inhibits MMP-2 and MMP-9 expression, and prevents cardiac rupture in mice with myocardial infarction [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(5): e12460.
 - 8 Gao XM, Tsai A, Al-sharea A, et al. Inhibition of the renin-angiotensin system post myocardial infarction prevents inflammation-associated acute cardiac rupture[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2017, 31(2): 145-156.
 - 9 Qian G, Jin RJ, Fu ZH, et al. Development and validation of clinical risk score to predict the cardiac rupture in patients with STEMI[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(4): 589-593.
 - 10 Elias A, Agbarieh R, Saliba W, et al. SOFA score and short-term mortality in acute decompensated heart failure[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 20802.
 - 11 Asai N, Shiota A, Ohashi W, et al. The SOFA score could predict the severity and prognosis of infective endocarditis[J]. *J Infect Chemother*, 2019, 25(12): 965-971.
 - 12 Lee YI, Chung S, Yang JH, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for fulminant myocarditis: increase of cardiac enzyme and SOFA score is associated with high mortality[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(7): 1-10.
 - 13 Crenshaw BS, Granger CB, Bimbaum Y, et al. Risk factors angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. GUSTO-I (Global Utilization of Streptokinase and TPA for Occluded Coronary Arteries) Trial Investigators[J]. *Circulation*, 2000, 101(1): 27-32.
 - 14 Yoneyama K, Ishibashi Y, Itoh T, et al. Association between acute myocardial infarction-to-cardiac rupture time and in-hospital mortality risk: a retrospective analysis of multicenter registry data from the Cardiovascular Research Consortium-8 Universities (CIRC-8U) [J]. *Heart Vessels*, 2022, 36(6): 782-789.
 - 15 Tai S, Tang L, Ni Y, et al. Management and outcome of ventricular septal rupture complicating acute myocardial infarction: what is new in the era of percutaneous intervention? [J] *Cardiology*, 2018, 141(4): 226-232.
 - 16 O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2013, 127(4): 529-555.
 - 17 鞠帆, 袁昕, 李宝童, 等. 心肌梗死后室间隔穿孔的手术时机探讨[J]. *中国循环杂志*, 2022, 37(3): 256-264.
 - 18 Shafiei I, Jannaiti M. Optimal time repair of ventricular septal rupture post myocardial infarction [J]. *J Saudi Heart Assoc*, 2020, 32(2): 288-294.
 - 19 Cohan G, Anand N, Imran M, et al. ECMO and impella support strategies as a bridge to surgical repair of post-infarction ventricular septal rupture[J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(5): 611.
 - 20 Mantovani V, Vanoli D, Chelazzi P, et al. Post-infarction cardiac rupture: surgical treatment [J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2002, 22(5): 777-780.

(2023-08-20 收稿)

(上接第 458 页)

- 8 Cicek G, Acikgoz SK, Yayla C, et al. White blood cell count to mean platelet volume ratio: A novel and promising prognostic marker for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Cardiol J*, 2016, 23(3): 225-235.
- 9 Sethwala AM, Goh I, Amerena JV. Combating inflammation in cardiovascular disease [J]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(2): 197-206.
- 10 Kato S, Morimoto S, Hiramitsu S, et al. Risk factors for patients developing a fulminant course with acute myocarditis [J]. *Circ J*, 2004, 68(8): 734-739.
- 11 Rodriguez-Gonzalez M, Sanchez-Codez MI, Lubian-Gutierrez M, et al. Clinical presentation and early predictors for poor outcomes in pediatric myocarditis: A retrospective study [J]. *World J Clin Cases*, 2019, 7(5): 548-561.
- 12 Emerging Risk Factors C, Kaptoge S, Di Angelantonio E, et al. C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis [J]. *Lancet*, 2010, 375(9709): 132-140.
- 13 Oemrawsingh RM, Cheng JM, Akkerhuis KM, et al. High-sensitivity C-reactive protein predicts 10-year cardiovascular outcome after percutaneous coronary intervention [J]. *EuroIntervention*, 2016, 12(3): 345-351.
- 14 Bracamonte-Baran W, Cihakova D. Cardiac autoimmunity: myocarditis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 1003: 187-221.
- 15 Lopic I, Padoan A, Bozzato D, et al. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in acute inflammation [J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(1): 14-29.
- 16 Li J, Cao T, Wei Y, et al. A Review of novel cardiac biomarkers in acute or chronic cardiovascular diseases: the role of soluble ST2 (sST2) lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) myeloperoxidase (MPO) and procalcitonin (PCT) [J]. *Dis Markers*, 2021, 2021: 6258865.
- 17 Muller B, White JC, Nylen ES, et al. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001, 86(1): 396-404.
- 18 Schuetz P, Daniels LB, Kulkarni P, et al. Procalcitonin: a new biomarker for the cardiologist [J]. *Int J Cardiol*, 2016, 223: 390-397.
- 19 Yu L, Sun J, Liu X. Serum C reactive protein and procalcitonin are valuable predictors of coronary heart disease and poor prognosis in the elderly [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15(6): 4188-4195.
- 20 Sinning CR, Sinning JM, Schulz A, et al. Association of serum procalcitonin with cardiovascular prognosis in coronary artery disease [J]. *Circ J*, 2011, 75(5): 1184-1191.
- 21 Segawa T, Arita Y, Akari T, et al. Fulminant myocarditis [J]. *BMJ Case Rep*, 2018, 2018: bcr2017223973.
- 22 Nie S, Dong B, Gao S, et al. The protective effect of interfering TLR9-IRF5 signaling pathway on the development of CVB3-induced myocarditis [J]. *Clin Immunol*, 2019, 207: 24-35.
- 23 Vallance TM, Zeuner MT, Williams HF, et al. Toll-Like receptor 4 signalling and its impact on platelet function thrombosis and haemostasis [J]. *Mediators Inflamm*, 2017, 2017: 9605894.
- 24 Yoon EC, Vail E, Kleinman G, et al. Lyme disease: a case report of a 17-year-old male with fatal lyme carditis [J]. *Cardiovasc Pathol*, 2015, 24(5): 317-321.
- 25 Hanke ML, Angle A, Kielian T. MyD88-dependent signaling influences fibrosis and alternative macrophage activation during *Staphylococcus aureus* biofilm infection [J]. *PLoS One*, 2012, 7(8): e42476.
- 26 Venkataraman S, Bhardwaj A, Belford PM, et al. Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation in patients with fulminant myocarditis: a review of contemporary literature [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2022, 58(2): 215.

(2023-05-30 收稿 2023-07-25 修回)