

# 儿童暴发性心肌炎早期识别与重症化预警研究进展

魏晓博, 田杰\*

重庆医科大学附属儿童医院心血管科, 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆市卫生健康委儿童重要器官发育与疾病重点实验室, 重庆

收稿日期: 2026年4月9日; 录用日期: 2026年5月2日; 发布日期: 2026年5月9日

## 摘要

儿童暴发性心肌炎(FM)起病隐匿, 入院24 h“黄金窗口期”内误诊率与病死率居高不下, 其早期识别与重症化风险分层系改善预后的核心前提。本文系统整合了近年来关于FM底层病理机制(泛凋亡与免疫风暴)、多组学分子标志物、多模态影像参数及人工智能预警模型的前沿循证数据。病理生理层面, 泛凋亡级联引发的线粒体崩塌与失控性免疫风暴被确认为FM进行性恶化的底层驱动力。预警维度, 可溶性生长刺激表达基因2蛋白(sST2, AUC 0.887)联合心型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)可有效填补传统肌钙蛋白的窗口期假阴性; 系统性免疫炎症指数(SII > 1050)及6 h乳酸清除率(<10%)系重症化的强独立预测因子。影像维度, 整体纵向应变(GLS)的机械力学衰减显著先于宏观射血分数急降。干预维度, 基于血管活性药物评分(VIS > 40)的体外膜肺氧合(ECMO)早期介入, 并联IL-1受体靶向阻断, 可实质性逆转血流动力学崩溃。鉴于此, 深度融合sST2等高维分子标志物、GLS形变力学与AI算法, 构建涵盖初筛、确诊至机制的“三级阶梯式”预警体系, 系改善FM预后的核心策略。现代重症管理已实质性迈入“精准免疫调节并联机械辅助”的双轨模式。

## 关键词

暴发性心肌炎, sST2, 整体纵向应变, 泛凋亡, 预警模型, 儿童

## Research Progress on Early Recognition and Risk Stratification for Progression to Critical Illness in Pediatric Fulminant Myocarditis

Xiaobo Wei, Jie Tian\*

Department of Cardiology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Ministry of Education Key Laboratory of Child

\*通讯作者。

Development and Disorders, Chongqing Municipal Health Commission Key Laboratory of Children's Vital Organ Development and Diseases, Chongqing

Received: April 9, 2026; accepted: May 2, 2026; published: May 9, 2026

## Abstract

**Pediatric fulminant myocarditis (FM) has an insidious onset, with persistently high rates of misdiagnosis and mortality during the 24-hour “golden window” after admission. Early recognition and risk stratification for progression to critical illness are therefore the core prerequisites for improving outcomes. This article systematically integrates recent evidence on the underlying pathophysiological mechanisms of FM (PANoptosis and immune storm), multi-omics biomarkers, multimodal imaging parameters, and artificial intelligence-based early warning models. At the pathophysiological level, mitochondrial collapse triggered by the PANoptosis cascade and uncontrolled immune storm have been identified as the driving forces behind the progressive deterioration of FM. For early warning, soluble suppression of tumorigenicity 2 (sST2, AUC 0.887) combined with heart-type fatty acid-binding protein (H-FABP) effectively fills the window-period false-negative gap of conventional troponin; a systemic immune-inflammation index (SII > 1050) and 6-hour lactate clearance rate (<10%) are strong independent predictors of critical illness. On the imaging front, mechanical attenuation of global longitudinal strain (GLS) occurs significantly earlier than the acute decline in macroscopic ejection fraction. Regarding intervention, early initiation of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) guided by a vasoactive-inotropic score (VIS > 40), together with IL-1 receptor-targeted blockade, can substantially reverse hemodynamic collapse. Given this, the core strategy to improve FM outcomes is to deeply integrate high-dimensional biomarkers such as sST2, GLS deformation mechanics, and AI algorithms into a three-tiered early warning system covering screening, definitive diagnosis, and mechanistic evaluation. Modern critical care management of FM has essentially entered a dual-track model of “precise immunomodulation combined with mechanical support”.**

## Keywords

**Fulminant Myocarditis, sST2, Global Longitudinal Strain, PANoptosis, Early Warning Model, Pediatric**

Copyright © 2026 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 前言

### 1.1. 流行病学特征与“胃肠 - 心脏”临床表型错配

暴发性心肌炎(FM)系儿童急性心肌炎(AMC)的极危重表型,占 AMC 的 10%~38% [1]。尽管体外膜肺氧合(ECMO)等生命支持技术已广泛应用,其院内病死率仍高达 20%~40%,且 5%~10%的幸存者远期需行心脏移植[2]。

起病隐匿是 FM 的显著临床特征。约 60%~70%的患儿缺乏胸痛、心悸等特异性心脏指征,常以消化道或类流感样症状首发,致使初诊误诊率(如误诊为急性胃肠炎、脓毒症等)逾 50% [3] [4]。诊断延迟使患儿在 24~48 h 内发生进行性血流动力学崩溃与多脏器功能衰竭的风险指数级上升。

高误诊率的根源在于“胃肠-心脏”表型的严重错配。一项大样本队列(N = 352)数据显示,以消化道症状(腹痛、呕吐、腹泻)首发的FM患儿比例达61.8%,显著高于胸闷心悸(18.5%)与晕厥(11.2%) [3]。其病理生理基础包括两方面:其一,FM急性期极易并发右心衰竭与低心排血量,右室收缩力急降继发体循环淤血、胃肠黏膜水肿及肠系膜缺血[5];其二,柯萨奇病毒、腺病毒等嗜心肌病毒本身兼具嗜肠性,可直接感染肠道黏膜上皮细胞,加剧消化道症状[6]。

鉴于此,急诊分诊须高度聚焦“临床征象错配”的甄别[4]: ① 心率与体温/脱水程度错配(正常体温或轻度脱水下,婴儿心率 > 160 次/min,儿童 > 140 次/min,或出现相对性心动过缓); ② 中枢神经状态与血压错配(休克代偿期血压未降时,即显露烦躁、萎靡等脑组织低灌注体征); ③ 治疗反应错配(规范扩容后微循环无改善或呈进行性恶化,伴肝脏急骤增大或肺部湿啰音,确切提示原发性泵衰竭)。

## 1.2. 多组学视野下的免疫风暴与泛凋亡机制

FM的病理生理并非单纯的病毒直接损伤,而是深层嵌合了失控的固有免疫亢进与程序性细胞死亡的级联放大。单细胞测序与空间转录组学证实,“免疫风暴”与“泛凋亡”系驱动心肌进行性恶化的核心机制。病毒内吞后,失控的固有免疫应答成为心肌广泛坏死的主因:急性期外周血经典CD14<sup>+</sup>单核细胞呈断崖式下降,同步心肌组织CCL2/MCP-1等趋化因子高表达,证实大量促炎单核细胞正沿趋化梯度向心脏靶向浸润,并迅速向M1型极化,爆发式释放IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ ,构筑局部细胞因子风暴[7]。

整合焦亡、凋亡与坏死性凋亡特征的“泛凋亡”级联加速了心肌结构崩塌。泛凋亡并非多种死亡方式的简单叠加,而是一种由“PANoptosome”多蛋白复合物作为核心开关统筹的炎症性细胞死亡网络;其临床破坏性在于,当单一死亡途径受阻时,该网络可代偿性激活其他级联反应,造成难以自限的心肌损伤。病毒双链RNA与受损线粒体活性氧共同致敏NLRP3炎症小体,活化Caspase-1,不仅剪切GSDMD诱发细胞膜焦亡穿孔,还同步驱动pro-IL-1 $\beta$ 与pro-IL-18成熟裂解,构建正反馈炎症环路[8]。泛凋亡过度活化致线粒体膜电位去极化,游离线粒体DNA作为内源性DAMPs大量溢入胞质,持续触发cGAS-STING信号传导,从分子维度阐释了急性期心室收缩力急骤丧失的能量代谢逻辑[9]。

然而,向临床转化时,泛凋亡体系仍面临显著壁垒:当前缺乏高度特异性的单一生物标志物,其病理定性仍重度依赖对凋亡(如Cleaved Caspase-3)、焦亡(如GSDMD-N)及坏死性凋亡(如p-MLKL)多重执行蛋白的同步定量检测。该检测模式因耗时且成本高昂,难以契合急诊“黄金窗口期”的床旁即时检验需求。未来亟需依托纳米递送系统或开发针对核心组装蛋白的标准化检测试剂盒,以跨越该理论的临床可及性鸿沟。

在此过程中,固有免疫亢进伴随适应性免疫耗竭。转录组学数据显示,外周血CD8<sup>+</sup>T细胞虽具克隆性扩增,但持续高表达PD-1、LAG-3等耗竭标志物;同步调节性T细胞比例锐减致免疫刹车失效,使自身免疫级联彻底失控[7]。

## 1.3. 早期分层预警体系的构建价值

针对FM高致死率与表型隐匿特征,于入院24h“黄金窗口期”内精准甄别重症化倾向患儿,系阻断病程恶化之核心前提。深度整合微观病理机制、特异性新型标志物、多模态影像参数及人工智能算法,构建兼具高敏感度与特异度的多维分层识别体系,可实质性推动临床管理由被动抢救向主动预警模式跨越。

## 2. 传统生化标志物的临床再评估与病理映射

宏观生化指标的异常演变,本质上系微观心肌细胞灾难与血流动力学崩溃的客观映射。

### 2.1. 心肌损伤标志物的时序性特征

心肌肌钙蛋白虽为诊断基石,但在FM超早期预警中单纯依赖绝对峰值易致误判。多中心队列(N =

185)数据显示, 入院 cTnI 高表达(中位数 18.5 ng/ml)并非预测死亡的独立危险因素(OR = 1.000, P = 0.297) [10]。其病理逻辑在于, cTnI 释放高度依赖细胞膜不可逆破坏, 而 FM 起病初期心肌“顿抑”状态下胞膜大体完整, 致 cTnI 仅轻度外漏。鉴于此, 连续动态评估 cTnI 的倍增速率(如借鉴 hs-cTn 的早期动态算法), 在捕捉病情急剧恶化轨迹上比单次绝对值具更优的早期预警效能[11]。

为克服 cTnI 的“窗口期假阴性”, 胞质小分子蛋白 H-FABP(15 kDa)凭借更迅捷的释放动力学构筑了超早期防线。心肌受损 1~3 h 内 H-FABP 即游离入血, 阳性表达较 cTnI 前移 2~4 h [12]。荟萃分析证实, 发病 4 h 内 H-FABP 诊断急性心肌损伤敏感度达 85%, 显著优于 cTnI (50%) [13]。二者联合检测可实现超早期至进展期时间窗的无缝覆盖。且肌酸激酶同工酶(CK-MB)动力学及其比值在鉴别诊断中具核心价值。队列数据显示, 预后不良组患儿 CK-MB 显著高于良好组[14]。

## 2.2. 组织灌注与代谢指标的即时映射

微循环灌注与能量代谢指标在预测 FM 重症化转归上具极高即时性。作为低灌注的末端产物, 高乳酸血症及其清除障碍是预测 FM 死亡风险的敏锐指标。入院血乳酸极度异常(>12.30 mmol/L)提示死亡风险激增(OR 18.77) [15]。相较单次极值, 动态监测乳酸清除率(LCR)更具预警价值: 若规范干预 6 h LCR < 10%或乳酸不降反升, 提示微循环障碍未阻断, 是升级 VA-ECMO 的强烈指征; 启动重症支持 12 h 后乳酸若仍 > 5.0 mmol/L, 则预示不可逆的多脏器衰竭与致死结局[10]。

此外, 组织低灌注极易触发“心-肝-肾”级联损害。心源性缺血与右心淤血常致肝脏酶学急剧恶化, 入院 AST > 194.00 U/L 为死亡强危险因素[15], 极危重死亡患者该指标中位数更飙升至 1300 U/L 以上[10]。在心肾综合征维度, 休克引发的急性肾损伤要求临床实施限制性液体复苏; 一旦合并严重代谢紊乱或液体超载, 须适时桥接连续性肾脏替代治疗(CRRT)以重塑内环境稳态。

## 3. 新型分子标志物: 精准预警的分子网络

传统标志物受限于细胞坏死表征迟滞及多重生理混杂因素干扰。在 FM “黄金窗口期”危险分层中, 亟需引入能实时量化免疫风暴强度与亚临床机械应力的特异性靶点。

细胞因子谱的动态演变构筑了血流动力学崩溃前置的预警标尺。多中心队列数据显示, 相较普通急性心肌炎, FM 患儿血浆 IL-1RA、IL-8、IL-10 及 IL-15 呈特异性高表达, 同步伴 PDGF-AA 与 VEGF-A 显著下调, 该演变常早于宏观泵衰竭[16]。鉴于此, 以可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(sST2)及非编码 RNA 为核心的新型分子群, 正重构 FM 的早期分层维度。

### 3.1. sST2——机械应力与免疫风暴的双重标尺

sST2 系白介素-1 受体超家族成员, 其核心病理机制源于“诱饵受体”效应。生理状态下, 心肌受机械牵拉分泌 IL-33, 特异性结合跨膜受体 ST2L 以发挥抗重构与抗凋亡效应。然在 FM 重度炎性微环境中, 受损心肌及浸润免疫细胞爆发式释放 sST2, 其作为诱饵受体竞争性结合游离 IL-33, 强行切断 IL-33/ST2L 轴保护信号, 致心肌彻底裸露于高负荷免疫风暴与机械应力双重打击下[17] [18]。

前瞻性队列(N = 144, FM 组 63 例)数据显示, 急诊入院期 FM 患儿血清 sST2 滴度显著高于非暴发性组(中位数 104.40 vs 38.30 ng/ml, P < 0.001)。以 63.8 ng/ml 为截断值, sST2 预测 FM 的 AUC 达 0.887(敏感度 84.13%, 特异度 88.89%), 多因素回归确证其为 FM 暴发性进展的强独立预测因子[8]。

预后维度, 多项队列证实 sST2 持续高表达与心脏移植或死亡等远期不良终点呈强正相关, 其独立预测效能可作为 NT-proBNP 的有力补充[19]。因其生物学变异度极低且不受肾小球滤过率急性下降干扰, 在预测儿科心力衰竭及不良心血管事件中展现出强大的独立预后价值, 其评估效能可作为 NT-proBNP 的核

心补充[20]。因同时映射高维炎症负载与心肌纤维化重构, sST2 被强烈建议作为急性心肌炎早期诊断与隐匿性重症分层的新一代核心分子标尺[21]。然而, sST2 在临床应用中仍面临特异性不足的挑战。作为一种反映心肌生物力学应力与全身性炎症的通用标志物, sST2 在严重感染或脓毒症患儿中亦可显著增高, 可能削弱其在复杂合并症场景下的阳性预测值。为规避“假阳性”风险, 临床实践中不宜将其视为孤立诊断证据, 而应建立“sST2 + cTn”的双轨评估面板: 以高敏肌钙蛋白锚定心肌损伤的特异性, 并联 sST2 动态捕捉亚临床免疫应力强度, 通过多维指标交叉互补, 在维持高敏感度的同时提升重症化识别的精确性。

### 3.2. SII 与 SIRI——基层医疗场景下的高卫生经济学预警工具

受限于高阶组学检测成本, 深度发掘常规血液学极简免疫表型具极高卫生经济学价值。回顾性大样本队列(N = 122)数据显示, FM 急性期系统性免疫炎症指数(SII, 计算公式: [血小板×中性粒细胞]/淋巴细胞)呈指数级暴发。以 SII > 1050 为最佳截断值(AUC 0.76), 同步评估系统性炎症反应指数(SIRI) > 1.9 亦确证了高敏预警效能[22]。

该宏观血液学激增在单细胞测序维度获微观机制印证。急性期骨髓代偿性释放大量的未成熟中性粒细胞, 同时外周血 CXCR4<sup>+</sup> T 细胞比例锐减而靶器官心肌内该亚群扩增[7]。此免疫细胞空间极化, 确切揭示效应淋巴细胞正向心肌发生不可逆靶向浸润, 而外周血 SII 的急骤飙升即为此微观免疫风暴溢入体循环的宏观表征。SII 与 SIRI 等极简指数存在非特异性局限: 合并严重脓毒症或感染性心内膜炎等其他全身炎症状态时, 此类指标易出现假阳性升高。临床应用中不宜孤立解读, 需与宏观临床表现及多模态影像学发现交叉验证。

### 3.3. 液体活检前沿与核酸微观标尺

依托卓越组织特异性与结构稳定性, 以循环非编码 RNA 及游离病毒基因组为主体的液体活检技术, 正实质性拓宽 FM 无创诊断边界。

循环 microRNA-21 (miR-21) 展现出强劲临床转化潜能。队列数据显示, FM 患儿血清 hsa-miR-21 表达丰度较健康对照激增 4~5 倍[17]。大规模队列与前沿探索确证, 以 miR-21 及其同源序列为代表的 miRNA 群在诊断心肌炎时展现出极高的综合预测效能与抗冻融稳定性[23]。其底层病理驱动机制在于, 高丰度 miR-21 特异性靶向 PTEN/Akt 及 Smad7 通路, 强效诱导成纤维细胞病理性活化, 预警了急性期存活患儿向远期扩张型心肌病(DCM)的恶性转归风险[23] [24]。

作为核酸调控网络关键衍生物, tRNA 衍生片段(tiRNA)在特异性炎症级联放大中亦显露核心预警价值。实验数据显示, tiRNA-Gln-TTG-001 在 FM 急性期血浆中呈特异性高表达[25], 该微小片段精准靶向 CLIC4 基因并激活 MAPK 信号通路, 强效诱导受损心肌旁分泌 IL-6, 构筑难以自限的炎症正反馈环路。基于特殊末端修饰保护, tiRNA 有望演进为较常规 miRNA 更具稳定性的新型标志物[26]。

病原体绝对载量与靶细胞崩解碎片的精确定量, 构筑了多维病情检验标尺。研究证实, 心肌及体液中病毒基因组负荷的攀升与心室重构及心功能恶化深度呈强正相关, 确证病毒核酸直接介导的细胞毒性仍居主导地位[27]。同时, 靶细胞坏死崩解导致血浆中游离线粒体 DNA(cf-mtDNA)拷贝数激增, 其作为损伤相关分子模式(DAMPs)不仅进一步放大了免疫级联反应, 更实现了对富含线粒体的心肌细胞坏死总负荷的定量评估[28]。

尽管液体活检与核酸标尺展现出预警潜力, 但其向临床转化仍面临共性壁垒。tiRNA 等微小核酸的定量易受样本处理与冻融异质性干扰, 当前缺乏跨平台的标准化检测体系。高丰度 miR-21 等标志物在区分 FM 与扩张型心肌病等其他重构性病变时的特异性边界尚需明确; 病原宏基因组与 cf-mtDNA 等指标检测成本高、周转时间长, 在一定程度上削弱了其在急诊抢救窗口期的即时可及性。

## 4. 亚临床影像学和多模态血流动力学预警体系

宏观血流动力学崩溃前, 心肌内源性机械力学与电生理紊乱已呈隐匿级联演变。针对射血分数保留的非典型表型 FM 患儿, 传统二维超声常面临漏诊壁垒。床旁重症超声联合多模态影像深度融合, 为精准捕捉心肌顿抑与容量失衡提供了亚临床预警靶点。

### 4.1. LVEF 临床盲区与容量反应性评估

左室射血分数(LVEF)评价宏观收缩功能具病理迟滞性。受前负荷剧烈波动与交感代偿亢进干扰, 发病初期 LVEF 常假性维持生理区间, 部分深陷休克代偿期的 FM 患儿 LVEF 基线仍  $> 50\%$  [29]。故常规 LVEF 阈值在排除暴发性恶化风险时存致命盲区。

鉴于 FM 常显性累及右心致充盈压骤升与下腔静脉回流受阻[15], 下腔静脉 POCUS 评估在急诊分流中具核心决策地位。动态量化 IVC 呼吸变异率可精准标定容量反应性, 在组织低灌注与容量超负荷间维系血流动力学平衡, 强制规避盲目扩容诱发的致死性肺水肿。

### 4.2. 应变力学与电生理的亚临床解耦联

斑点追踪超声心动图(2D-STE)从心肌形变力学维度突破了容量依赖性射血分数局限。力学分析显示, 在宏观 LVEF  $> 50\%$  表象下, 患儿整体纵向应变(GLS)已呈极度病理衰减(绝对均值降至  $-10.4\% \pm 3.4\%$ , 正常参考值  $< -18\%$ ), 且该力学指标恶化较 LVEF 急降平均前移 12~24 h [29]。此时间窗确切提示: 宏观泵衰竭触发前, 心肌纵向纤维已陷入重度亚临床“顿抑”。

心脏磁共振特征追踪(CMR-FT)对空间力学衰减实施了高分辨率量化, 确立了 GLS 预测远期不良预后的力学截断值: 当 GLS 形变衰减至  $> -13.1\%$  (绝对值  $< 13.1\%$ ) 时, 主要不良心血管事件风险指数级上升(HR = 1.21) [30]。除左心评估外, 右心室游离壁应变(RVFWS)早期受损系揭示隐匿性右心受累、预警血流动力学恶化的强独立前置因子, 可较传统一维参数更灵敏地捕捉右心亚临床解耦联衰竭[31]。

在电生理维度, QRS 低电压(肢体导联 QRS 振幅  $< 0.5$  mV)系 FM 发病 1 个月内全因死亡的强独立预测因子(HR = 5.12), 与弥漫性心肌水肿致传导衰减的力学损伤呈高度空间协同[32]。至此, 左室 GLS 力学衰减、右室 RVFWS 隐匿受损与 QRS 低电压表型深度整合, 构筑了融合“机械-电生理”双重属性的立体前置预警闭环。

## 5. 综合评估模型与多模态智能预警网络

FM 病理生理与血流动力学演变具高度时空异质性, 单一指标在兼顾预警敏感度与特异度上存固有局限。将多维参数深度融合为量化评分与人工智能预测模型, 已实质性重塑 FM 早期危险分层的底层逻辑。

### 5.1. 临床评分系统的动态轨迹监测

血管活性药物评分(VIS)系量化心血管受损总负荷的核心工具。VIS 急剧攀升( $> 40$  分)并联血乳酸进行性累积, 确切标志常规正性肌力药物敏感性丧失及血流动力学濒临崩溃, 构成强制启动 VA-ECMO 支持的绝对指征[33]。将其轨迹纳入早期预警面板, 可精准量化“黄金窗口期”内泵衰竭进展速率。

### 5.2. 多模态预测算法与表型聚类重构

多组学与临床参数的海量激增, 驱动机器学习等多模态融合算法向重症管理转化。处理高维且共线性的免疫风暴网络时, 偏最小二乘判别分析等高阶算法具卓越降维优势。基于含 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等 37 种细胞因子构建的致死风险多维预测模型, 精准锁定 TNF- $\alpha$  为核心靶点, 于独立验证集中准确率达 85.7% (AUC 0.90) [34], 确证了 AI 解析高维免疫网络的预测效能。

针对急诊场景, 基于随机森林构建的精简模型仅需纳入机械通气、心脏骤停、ECMO 需求、急性肾损伤与心室颤动 5 项核心变量, 即可拟合出与繁复模型高度一致的死亡率预测效能[35], 为一线重症分流提供量化决策依据。

AI 驱动的表面聚类算法正实质性重构对 FM 临床异质性的认知。采用无监督机器学习从心衰队列中精准剥离出的特异性“暴发性心肌炎聚类表型”, 其核心病理特征为极低 LVEF (均值 33%) 与极高 BNP 池 (>3000 pg/ml), 且对静脉注射免疫球蛋白靶向干预响应度最佳[36]。此基于 AI 底层的“表型-治疗”匹配策略, 推动临床由“群体经验概率”向“个体精准干预”跨越, 为特异性靶向阻断提供量化支撑[37]。然而, 向临床转化时, 这些模型面临多重壁垒。其一, 数据标准化挑战: 现有模型多基于大型教学医院的精细化数据训练, 而基层机构的检验基线及病历记录异质性高, 易致跨中心应用时产生预测偏倚。其二, 成本与可及性限制: 高算力模型部署依赖昂贵基建。未来亟需建立跨区域的标准化数据采集协议, 并开发不依赖高性能硬件的轻量化云端预警程序, 以实现先进算法在急诊一线的下沉。

## 6. 总结与临床展望

### 6.1. “三级阶梯式”分层预警体系的构建

FM 病理生理演变的高度时空异质性决定了单一标志物早期甄别的固有盲区, 构建“多维标志物联合图谱”系突破诊断瓶颈之必由路径[38]。系统整合多组学、多模态血流动力学与人工智能循证数据, 涵盖宏观表型至微观分子的“三级阶梯式”分层预警体系已具临床转化基础:

初筛层(急诊分诊路径): 依托高卫生经济学指标, 以  $SII > 1050$  为定量初筛门槛, 并联“临床征象错配”体征, 于极早期剥离具重症化倾向的高危患儿。

确诊层(专科监护路径): 深度整合心肌破坏与机械应力指标, 依据  $sST2 > 63.8$  ng/ml 病理性激增及 H-FABP 早期释放, 精确病理定性靶器官隐匿损伤, 填补传统肌钙蛋白的窗口期假阴性盲区[21]。

机制层(极高危抢救路径): 针对常规药物与容量复苏失效的难治性心源性休克, 适时启动液体活检, 动态量化循环 miR-21、tiRNA 丰度及血浆游离病毒载量, 深度解码免疫风暴强度与病原学负荷, 为启动特异性靶向免疫抑制或高级别机械生命支持提供分子级决策基座。

### 6.2. 未来方向: 精准靶向与机械辅助的双轨并行

FM 重症管理正加速向“生命支持”与“病因阻断”深度融合演进。

机械辅助维度, ECMO 介入逻辑已由被动“终极挽救”转向主动“早期干预”。药物难治性心律失常伴低灌注系血流动力学崩溃极早期前兆, 果断介入 ECMO 可实质性逆转致死轨迹[39]。“后 ECMO 心功能”共识重塑了撤机评估体系: 撤机前  $LVEF < 39\%$  系预测撤机失败或院内死亡的强独立危险因素 (AUC 0.824) [10], 此量化标尺为规避盲目撤机诱发的二次打击提供了依据。

精准靶向维度, 阻断“泛凋亡”网络核心驱动轴 NLRP3/IL-1 $\beta$  系重塑心肌微环境关键。应用重组人 IL-1 受体拮抗剂 (Anakinra) 干预儿童重症 FM 证实, 给药 <24 h 内泵功能即呈显著逆转[40]。前沿阶梯给药策略明确: 常规起始皮下注射 2~4 mg/(kg·d); 若合并巨噬细胞活化综合征或难治性休克, 冲击剂量可提升至 10 mg/(kg·d) (单次极量 100 mg/次) [41]。至此, 临床已全面迈入“免疫调节 + 机械辅助”双轨模式[42], 依托多组学图谱的精准医疗确立为改善远期预后之终极路径[43]。

前沿阶梯给药策略明确: 常规起始皮下注射 2~4 mg/(kg·d); 若合并巨噬细胞活化综合征或难治性休克, 冲击剂量可提升至 10 mg/(kg·d) (单次极量 100 mg/次) [41]。值得注意的是, 在真实世界中推行此双轨干预仍需跨越严峻循证与伦理壁垒。靶向干预方面, 当前 Anakinra 在儿童 FM 中的应用多基于极小样本的回顾性经验, 尚缺乏含严密对照组的前瞻性队列支撑[40]; 作为强效免疫抑制剂, 其在 PICU 环境下

的最佳剂量阶梯及防范继发感染的长期安全性, 亟待高质量 RCT 确证。机械辅助方面, VA-ECMO 虽能提供顶级血流动力学支持, 但其伴随的严重出血、血栓栓塞及神经系统并发症风险较高; 更为关键的是, 启动 ECMO 前必须确立清晰的“出口策略”(如桥接至心脏移植或心肌恢复), 否则易陷入缺乏干预终点的无效生命支持困境[11]。因此, 未来必须在靶向抗炎与防范继发打击之间寻求微观平衡, 并严格界定机械辅助的干预边界。依托多组学图谱的精准医疗已确立为改善远期预后的终极路径[43]。

### 6.3. 循证壁垒突破：跨区域多中心协作网络构建

尽管屡获突破, 儿童 FM 预警与干预仍存严峻循证鸿沟。受限于罕见病属性, 新型预警标志物及 AI 算法截断值多源自单中心小样本队列, 匮乏独立外部验证; 针对儿童生理异质性的标准化截断值仍属空白。同时, Anakinra 等免疫调节剂的最佳干预时间窗与剂量阶梯, 亟待高质量随机对照试验确证。

突破此循证壁垒高度依赖跨区域协作体系。借鉴德国“MYKKE”前瞻性研究范式, 其心肌炎症表型分类为预后评估提供了高级别循证支撑[44]。未来我国亟待依托国家级儿童医疗中心, 搭建全国性儿童 FM 多中心协作网; 统一底层表型与数据元标准, 构筑契合本土特质的大样本预警模型, 推动零散预警信号实质性转化为指南导向的标准化诊疗路径。

### 参考文献

- [1] 中华医学会儿科学分会心血管学组, 中国医师协会儿童重症医师分会心血管专业委员会, 中国医师协会心血管内科医师分会儿童心血管专业委员会, 等. 儿童暴发性心肌炎诊治专家建议(2025) [J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(4): 351-361.
- [2] Ammirati, E., Veronese, G., Brambatti, M., Merlo, M., Cipriani, M., Potena, L., *et al.* (2019) Fulminant versus Acute Nonfulminant Myocarditis in Patients with Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 299-311. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.04.063>
- [3] 陈静, 何爽, 郑敏, 等. 儿童暴发性心肌炎临床特点及危险因素分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2024, 39(3): 207-212.
- [4] 肖乾凤, 魏欣, 王斯, 等. 暴发性心肌炎的早期诊断及诊断流程[J]. 中国心血管病研究, 2021, 19(2): 109-113.
- [5] Law, Y.M., Lal, A.K., Chen, S., *et al.* (2021) Diagnosis and Management of Myocarditis in Children: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **144**, e123-e135.
- [6] Tschöpe, C., Ammirati, E., Bozkurt, B., Caforio, A.L.P., Cooper, L.T., Felix, S.B., *et al.* (2021) Myocarditis and Inflammatory Cardiomyopathy: Current Evidence and Future Directions. *Nature Reviews Cardiology*, **18**, 169-193. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-00435-x>
- [7] Liu, K., Zhang, L., Duan, X., Jia, H., Zhou, S., Ma, M., *et al.* (2025) Peripheral Immune Imbalance in Pediatric Fulminant Myocarditis Revealed by Single-Cell Sequencing and Plasma Proteomics. *Genes & Immunity*, **26**, 394-412. <https://doi.org/10.1038/s41435-025-00343-5>
- [8] Huang, Y., Lin, Y., Fu, M. and Zhang, W. (2025) Diagnostic Efficacy of Soluble ST2 in Pediatric Fulminant Myocarditis. *Frontiers in Pediatrics*, **13**, Article 1417341. <https://doi.org/10.3389/fped.2025.1417341>
- [9] Sun, M., Lu, C., Wei, J., Gao, C. and Dong, D. (2025) Panoptosis: A Potential Target of Cardiomyopathy. *Frontiers in Immunology*, **16**, Article 1704465. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2025.1704465>
- [10] Yang, L., Zhao, W., Mo, X., Zhang, Y., Wang, J., Cui, Y., *et al.* (2026) Mortality in Children with Fulminant Myocarditis: A Six-Year Multicenter Retrospective Study. *Annals of Intensive Care*, **16**, Article ID: 100030. <https://doi.org/10.1016/j.aicoj.2026.100030>
- [11] Kociol, R.D., Cooper, L.T., Fang, J.C., Moslehi, J.J., Pang, P.S., Sabe, M.A., *et al.* (2020) Recognition and Initial Management of Fulminant Myocarditis: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation*, **141**, e69-e92. <https://doi.org/10.1161/cir.0000000000000745>
- [12] Rezar, R., Jirak, P., Gschwandtner, M., Derler, R., Felder, T.K., Haslinger, M., *et al.* (2020) Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein (H-FABP) and Its Role as a Biomarker in Heart Failure: What Do We Know So Far? *Journal of Clinical Medicine*, **9**, Article 164. <https://doi.org/10.3390/jcm9010164>
- [13] Pyati, D.A.K. (2015) Heart-type Fatty Acid Binding Protein: A Better Cardiac Biomarker than CK-MB and Myoglobin in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, **9**, BC08-BC11. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2015/15132.6684>

- [14] Wang, W., Sun, J. and Li, J. (2025) Serum Hsa-miR-21 Expression and Its Clinical Value in Pediatric Patients with Fulminant Myocarditis. *Jornal de Pediatria*, **101**, Article ID: 101409. <https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2025.04.007>
- [15] Zhao, Y., Da, M., Yang, X., Xu, Y. and Qi, J. (2024) A Retrospective Analysis of Clinical Characteristics and Outcomes of Pediatric Fulminant Myocarditis. *BMC Pediatrics*, **24**, Article Mo. 553. <https://doi.org/10.1186/s12887-024-05022-4>
- [16] Nomura, Y., Suzuki, T., Kunida, K., Uchida, H., Ito, R., Oshima, Y., *et al.* (2025) Analysis of Cytokine Profiles in Pediatric Myocarditis Multicenter Study. *Pediatric Cardiology*, **46**, 544-552. <https://doi.org/10.1007/s00246-024-03452-6>
- [17] Pascual-Figal, D.A. and Januzzi, J.L. (2015) The Biology of ST2: The International ST2 Consensus Panel. *The American Journal of Cardiology*, **115**, 3B-7B. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.01.034>
- [18] Aimo, A., Januzzi, J.L., Bayes-Genis, A., Vergaro, G., Sciarrone, P., Passino, C., *et al.* (2019) Clinical and Prognostic Significance of SST2 in Heart Failure. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 2193-2203. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.08.1039>
- [19] Aimo, A., Vergaro, G., Ripoli, A., Bayes-Genis, A., Pascual Figal, D.A., de Boer, R.A., *et al.* (2017) Meta-Analysis of Soluble Suppression of Tumorigenicity-2 and Prognosis in Acute Heart Failure. *JACC: Heart Failure*, **5**, 287-296. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2016.12.016>
- [20] You, H., Jiang, W., Jiao, M., Wang, X., Jia, L., You, S., *et al.* (2019) Association of Soluble ST2 Serum Levels with Outcomes in Pediatric Dilated Cardiomyopathy. *Canadian Journal of Cardiology*, **35**, 727-735. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2019.02.016>
- [21] Wang, J., He, M., Li, H., Chen, Y., Nie, X., Cai, Y., *et al.* (2022) Soluble ST2 Is a Sensitive and Specific Biomarker for Fulminant Myocarditis. *Journal of the American Heart Association*, **11**, e024417. <https://doi.org/10.1161/jaha.121.024417>
- [22] Kangel, D., Ozyılmaz, İ., Ozkok, S., Özcanoğlu, H.D., Güzelbağ, A.N., Çevlik, B., *et al.* (2025) New Systemic Inflammatory Indices as Predictors of Fulminant Myocarditis in Children. *Diagnostics*, **15**, Article 961. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15080961>
- [23] Blanco-Domínguez, R., Sánchez-Díaz, R., de la Fuente, H., Jiménez-Borreguero, L.J., Matesanz-Marín, A., Relaño, M., *et al.* (2021) A Novel Circulating Noncoding Small RNA for the Detection of Acute Myocarditis. *New England Journal of Medicine*, **384**, 2014-2027. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2003608>
- [24] Thum, T., Gross, C., Fiedler, J., Fischer, T., Kissler, S., Bussen, M., *et al.* (2008) MicroRNA-21 Contributes to Myocardial Disease by Stimulating MAP Kinase Signalling in Fibroblasts. *Nature*, **456**, 980-984. <https://doi.org/10.1038/nature07511>
- [25] 王静. 转运 RNA 来源的小非编码 RNA 在心肌炎中的表达、功能及其机制的初步研究[D]: [博士学位论文]. 济南: 山东大学, 2024.
- [26] Zhang, Q., Li, W., Chang, R.X. and Kutryk, M.J.B. (2025) Transfer RNA-Derived Small RNAs as Novel Players and Biomarkers in Cardiovascular Disease. *Cardiology Journal*, **32**, 678-691. <https://doi.org/10.5603/cj.103205>
- [27] Kühl, U., Pauschinger, M., Seeberg, B., Lassner, D., Noutsias, M., Poller, W., *et al.* (2005) Viral Persistence in the Myocardium Is Associated with Progressive Cardiac Dysfunction. *Circulation*, **112**, 1965-1970. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.105.548156>
- [28] Wu, B., Ni, H., Li, J., Zhuang, X., Zhang, J., Qi, Z., *et al.* (2017) The Impact of Circulating Mitochondrial DNA on Cardiomyocyte Apoptosis and Myocardial Injury after TLR4 Activation in Experimental Autoimmune Myocarditis. *Cellular Physiology and Biochemistry*, **42**, 713-728. <https://doi.org/10.1159/000477889>
- [29] Zuo, H., Li, H., Li, R., Ma, F., Jiang, J., Li, C., *et al.* (2021) Myocardial Strain Features by 2D-STE during the Course of Fulminant Myocarditis: Correlation with Characteristics by CMR and Clinical Implications. *Medicine*, **100**, e25050. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000025050>
- [30] Fischer, K., Obrist, S.J., Erne, S.A., Stark, A.W., Marggraf, M., Kaneko, K., *et al.* (2020) Feature Tracking Myocardial Strain Incrementally Improves Prognostication in Myocarditis Beyond Traditional CMR Imaging Features. *JACC: Cardiovascular Imaging*, **13**, 1891-1901. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.04.025>
- [31] Benchea, L., Anghel, L., Dubei, N., Zandirescu, R., Birgoan, G., Sascău, R.A., *et al.* (2025) Unmasking Subclinical Right Ventricular Dysfunction in Type 2 Diabetes Mellitus: A Speckle-Tracking Echocardiographic Study. *Medicina*, **61**, Article 1516. <https://doi.org/10.3390/medicina61091516>
- [32] 王忠芹. 心电图在暴发性心肌炎危险分层和预后分析中的研究[D]: [硕士学位论文]. 武汉: 华中科技大学, 2024.
- [33] 施纳, 刘春峰. 体外膜肺氧合治疗儿童暴发性心肌炎的临床特点分析[J]. 中国小儿急救医学, 2025, 32(8): 567-572.
- [34] Jing, S., Suzuki, T., Nomura, Y., *et al.* (2025) Machine Learning-Based Mortality Prediction for Pediatric Fulminant Myocarditis Using Cytokine Profiles. *Scientific Reports*. <https://doi.org/10.1038/s41598-026-50260-4>

- [35] Chou, F. and Ghimire, L.V. (2021) Machine Learning for Mortality Prediction in Pediatric Myocarditis. *Frontiers in Pediatrics*, **9**, Article 644922. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.644922>
- [36] Akram, M.J., Nawaz, A., Liu, L., Zhang, J., Huang, H., Pan, B., *et al.* (2025) Machine Learning Reveals Novel Pediatric Heart Failure Phenotypes with Distinct Mortality and Hospitalization Outcomes. *Diagnostics*, **15**, Article 2893. <https://doi.org/10.3390/diagnostics15222893>
- [37] Krittanawong, C., Zhang, H., Wang, Z., Aydar, M. and Kitai, T. (2017) Artificial Intelligence in Precision Cardiovascular Medicine. *Journal of the American College of Cardiology*, **69**, 2657-2664. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.03.571>
- [38] Ammirati, E., Frigerio, M., Adler, E.D., Basso, C., Birnie, D.H., Brambatti, M., *et al.* (2020) Management of Acute Myocarditis and Chronic Inflammatory Cardiomyopathy: An Expert Consensus Document. *Circulation: Heart Failure*, **13**, e007405. <https://doi.org/10.1161/circheartfailure.120.007405>
- [39] Lin, K., Li, M., Hsieh, K., Kuo, H., Cheng, M., Sheu, J., *et al.* (2016) Impact of Extracorporeal Membrane Oxygenation on Acute Fulminant Myocarditis-Related Hemodynamic Compromise Arrhythmia in Children. *Pediatrics & Neonatology*, **57**, 480-487. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2016.02.002>
- [40] Maunier, L., Charbel, R., Lambert, V., Tissières, P., Barreault, S., Beggaz, M., *et al.* (2022) Anakinra in pediatric acute fulminant myocarditis. *Annals of Intensive Care*, **12**, 80. <https://doi.org/10.1186/s13613-022-01054-0>
- [41] Chang, J.C., Young, C.C., Muscal, E., Sexson Tejtel, S.K., Newhams, M.M., Kucukak, S., *et al.* (2023) Variation in Early Anakinra Use and Short-Term Outcomes in Multisystem Inflammatory Syndrome in Children. *Arthritis & Rheumatology*, **75**, 1466-1476. <https://doi.org/10.1002/art.42495>
- [42] Ammirati, E. and Moslehi, J.J. (2023) Diagnosis and Treatment of Acute Myocarditis: A Review. *JAMA*, **329**, 1098-1113. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.3371>
- [43] Tschöpe, C., Cooper, L.T., Torre-Amione, G. and Van Linthout, S. (2019) Management of Myocarditis-Related Cardiomyopathy in Adults. *Circulation Research*, **124**, 1568-1583. <https://doi.org/10.1161/circresaha.118.313578>
- [44] Seidel, F., Opgen-Rhein, B., Rentzsch, A., Boehne, M., Wannemacher, B., Boecker, D., *et al.* (2022) Clinical Characteristics and Outcome of Biopsy-Proven Myocarditis in Children—Results of the German Prospective Multicentre Registry “MYKKE”. *International Journal of Cardiology*, **357**, 95-104. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.03.026>