

基于数据挖掘探讨应激性心肌病临床特点及住院死亡危险因素^{*}

陈俊^{1,2} 吕玲春¹ 沈珈谊¹ 韦铁民¹

[摘要] 目的:探讨应激性心肌病(TTS)临床特点及住院死亡危险因素。方法:对美国重症监护室数据库(MIMIC-III数据库)诊断为TTS患者的临床资料(包括人口学特征、实验室检查及心脏超声数据)进行回顾性分析。根据生存预后,将患者分为存活组和死亡组,对两组的基线资料进行比较,采用单因素回归分析挖掘可能的危险因素,多因素逐步前向回归分析确定住院死亡危险因素。结果:从MIMIC-III数据库中共提取TTS患者56例,其中男6例,女50例,平均年龄64.2岁。住院期间死亡6例(10.7%)。单因素回归分析显示,呼吸衰竭(OR:15.83,95%CI:1.68~149.17, $P=0.016$)、红细胞比容(OR:0.05,95%CI:0.01~0.42, $P=0.006$)、血红蛋白(OR:0.08,95%CI:0.02~0.42, $P=0.003$)、估算血浆容量状态(OR:3.46,95%CI:1.61~7.46, $P=0.002$)及乳酸脱氢酶(OR:1.31,95%CI:1.10~1.56, $P=0.002$)是TTS患者住院死亡的危险预测因子;多因素逐步前向回归分析确认估算血浆容量状态(OR:1.49,95%CI:1.17~1.89, $P=0.002$)与乳酸脱氢酶(OR:1.0003,95%CI:1.0002~1.0005, $P<0.001$)是TTS患者住院死亡的危险因素。结论:估算血浆容量状态和乳酸脱氢酶升高是TTS住院死亡危险因素。

[关键词] 应激性心肌病;住院死亡;血浆容量状态;乳酸脱氢酶

DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2021.06.012

[中图分类号] R542.2 [文献标志码] A

Analysis of clinical characteristics and in-hospital death risk factors of Takotsubo syndrome based on data mining

CHEN Jun^{1,2} LV Lingchun¹ SHEN Jiayi¹ WEI Tiemin¹

(¹Department of Cardiology, Lishui Hospital of Zhejiang University, Lishui, Zhejiang, 323000, China; ²Zhejiang University School of Medicine)

Corresponding author: WEI Tiemin, E-mail: lswtm@sina.com

Abstract Objective: To explore the clinical features and risk factors of in-hospital death of Takotsubo syndrome(TTS). **Methods:** A retrospective analysis was made in TTS patients included in American intensive care unit database(MIMIC-III database). The clinical data included demographic characteristics, laboratory tests, and echocardiography findings. Patients were divided into survival group and death group according to prognosis. The baseline data between the two groups were compared. Univariate regression analysis was used to explore the possible risk factors and multivariate stepwise forward regression analysis was used to determine the risk factors of in-hospital death. **Results:** A total of 56 patients diagnosed as TTS were extracted from MIMIC-III database, including 6 males and 50 females, with an average age of 64.2 years. Six patients died during hospitalization and the mortality was 10.7%. Univariate regression analysis suggested that respiratory failure(OR: 15.83, 95%CI: 1.68-149.17, $P=0.016$), hematocrit(OR: 0.05, 95%CI: 0.01-0.42, $P=0.006$), hemoglobin(OR: 0.08, 95%CI: 0.02-0.42, $P=0.003$), estimated plasma volume status(OR: 3.46, 95%CI: 1.61-7.46, $P=0.002$), and lactate dehydrogenase(OR: 1.31, 95%CI: 1.10-1.56, $P=0.002$) were the potential risk factors of in-hospital death for TTS patients. Multivariate regression analysis identified that estimated plasma volume status(OR: 1.49, 95%CI: 1.17-1.89, $P=0.002$) and lactate dehydrogenase(OR: 1.0003, 95%CI: 1.0002-1.0005, $P<0.001$) were the risk factors of in-hospital death for TTS patients. **Conclusion:** Estimated plasma volume status and elevated lactate dehydrogenase are the risk factors of in-hospital death for TTS patients.

Key words Takotsubo syndrome; in-hospital death; estimated plasma volume status; lactate dehydrogenase

^{*}基金项目:浙江省基础公益研究计划(No:LGF19H020008);丽水市公益计划(No:2019GYX28)

¹浙江大学丽水医院心内科(浙江丽水,323000)

²浙江大学医学院

通信作者:韦铁民,E-mail:lswtm@sina.com

应激性心肌病(Takotsubo syndrome, TTS)是一类在心理应激或躯体应激的情况下发生的可逆性急性心功能不全疾病,主要以胸痛、呼吸困难为临床表现,少数患者还会出现晕厥或心脏骤停等其他症状,心电图可出现 ST-T 段抬高变化,或伴有心肌酶、肌钙蛋白升高,一般左室功能障碍在数天或数周内恢复正常。多数患者预后良好,但在急性期也可能会因心源性休克、心室颤动、急性肺水肿、心脏破裂而致死,且有复发的风险^[1]。目前 TTS 的临床特点及住院期间死亡危险因素的相关研究较少,本研究通过数据挖掘方式对 MIMIC-III 数据库中诊断为 TTS 患者的临床特点及住院期间死亡危险因素进行总结,旨在为临床治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 数据来源

本研究数据来源于 MIMIC-III 数据库。MIMIC-III 是一个大型公开可利用的身份识别数据集,由贝斯以色列女执事医疗中心(BIDMC)住院患者组成,收集了 53 423 例成年患者(年龄 > 16 岁)的 ICU 住院信息及 7078 例新生儿患者临床信息,数据结构包括患者出入院时间、体征记录、实验室结果、医疗护理干预记录、影像学报告、出院诊断、住院死亡时间以及随访时间内的死亡等。本研究对 MIMIC-III 数据库的使用权限获得 BIDMC 和麻省理工学院的机构审查委员会授权。

1.2 数据提取及研究方法

提取以下数据:一般人口学资料,包括性别、出生日期、住院日期、身高、体重、婚姻状态;既往慢性病史,包括高血压、糖尿病、陈旧性心肌梗死或缺血性心脏病、肿瘤病史、既往或当前是否诊断焦虑/抑郁、入院时门诊/急诊诊断/主诉;生命体征,包括心率、血压;入院实验室检查资料,包括中性粒细胞比例、淋巴细胞比例、红细胞比容、白蛋白、血糖、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、乳酸、乳酸脱氢酶、肌钙蛋白 T_{max}、血肌酐、总胆红素;药物使用情况:是否使用去甲肾上腺素;心脏超声;左室射血分数。分析 TTS 患者临床特点。根据是否出现院内死亡,将患者分为存活组和死亡组,比较两组临床数据。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 21.0 和 R 3.6.3 软件进行统计分析。严重缺失数据(缺失 > 25%)舍弃,对部分缺失数据应用平均值插补,关联数据采用相关性插补。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料以 M(P25, P75)表示,采用 Wilcoxon 秩和检验;计数资料用百分数(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验、校正 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法。将有统计学差异的变量纳入单因素 Logistic 回归分析初步筛选可能的危险因素;对筛选出的可能危险因素进行多重共线性诊断,用多

因素逐步前向回归分析确认危险因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床特点

共有 56 例诊断为 TTS 的患者纳入本研究,其中男 6 例(10.7%),女 50 例(89.3%),平均年龄 64.2 岁。住院期间死亡 6 例(10.7%),其中男 1 例,女 5 例。27 例(48.2%)患者生活状态为丧偶或其他原因独身生活,17 例(30.4%)吸烟,14 例(25.0%)酗酒,4 例(7.1%)同时吸烟和酗酒。入院时主诉以呼吸困难(27.0%)、胸痛或胸闷(23.0%)较为常见,合并脑血管急症(21.0%)及腹痛(7.0%)较为常见。既往病史中以高血压(46.4%)、陈旧性心肌梗死(28.6%)、肿瘤病史(28.6%)较为常见,其次为焦虑或抑郁(17.9%)和糖尿病(14.3%)。平均左室射血分数为 35%,多数集中在 20%~30%、35%~45%。平均住院时间为 13 d。

2.2 基线资料分析

生存组及死亡组患者的入院一般资料见表 1,两组呼吸衰竭比例存在统计学差异。两组患者的入院辅助检查资料见表 2,两组红细胞比容、血红蛋白、估算血浆容量状态、乳酸、乳酸脱氢酶和总胆红素存在统计学差异。

表 1 生存组与死亡组入院时一般资料

Table 1 General data on admission

| 变量 | 例(%), $\bar{x} \pm s$, M(P25, P75) | | | |
|-------------------------------|-------------------------------------|------------------------|--------------|-------|
| | 生存组 (50 例) | 死亡组 (6 例) | $\chi^2/Z/t$ | P 值 |
| 女性 | 45(90.0) | 5(83.3) | 0 | 1.000 |
| 年龄/岁 | 63.3±2.3 | 72.2±6.6 | -1.256 | 0.214 |
| 丧偶/单身 | 24(48.0) | 3(50.0) | 0 | 1.000 |
| 吸烟 | 17(34.0) | 4(66.7) | 1.331 | 0.249 |
| 酗酒 | 14(28.0) | 0(0) | 0 | 0.319 |
| 高血压 | 23(46.0) | 3(50.0) | 0 | 1.000 |
| 糖尿病 | 7(14.0) | 1(16.7) | 0 | 1.000 |
| 陈旧性心肌梗死 | 12(24.0) | 4(66.7) | 2.917 | 0.088 |
| 肿瘤 | 12(24.0) | 4(66.7) | 2.917 | 0.088 |
| 焦虑/抑郁 | 9(18.0) | 1(16.7) | 0 | 1.000 |
| 脑血管意外 | 11(22.0) | 1(16.7) | 0 | 1.000 |
| 呼吸衰竭 | 12(24.0) | 5(83.3) | 6.335 | 0.012 |
| 心力衰竭 | 24(48.0) | 3(50.0) | 0 | 1.000 |
| 心率/(次· min ⁻¹) | 98(77.8, 118.3) | 85(80.0, 102.5) | -0.570 | 0.569 |
| 收缩压/mmHg ¹⁾ | 115.0(106.5, 127.5) | 118.5(109.0, 139.5) | -0.596 | 0.551 |
| 舒张压/mmHg | 71.0(60.0, 82.8) | 69.5(60.5, 75.0) | -0.464 | 0.643 |

¹⁾ 1 mmHg=0.133 kPa。

2.3 单因素及多因素逐步前向回归分析

单因素回归分析显示,呼吸衰竭、红细胞比容、血红蛋白、估算血浆容量状态及乳酸脱氢酶是

TTS患者住院死亡的危险预测因子;多因素逐步前向回归分析结果显示,估算血浆容量状态与乳酸脱氢酶是TTS患者住院死亡的危险因素。见表3。

表2 生存组与死亡组的入院辅助检查及药物使用情况

| 变量 | Table 2 Data of examinations and drugs | | $\bar{x} \pm s, M(P25, P75)$ | |
|------------------------------|--|-------------------------|------------------------------|-------|
| | 生存组(50例) | 死亡组(6例) | $\chi^2/Z/t$ | P值 |
| 中性粒细胞/淋巴细胞比值 | 7.45(4.53,16.05) | 8.50(3.85,11.43) | -0.451 | 0.670 |
| 红细胞比容/% | 36.60±0.83 | 26.90±0.67 | 9.022 | 0.001 |
| 血红蛋白/(g·L ⁻¹) | 124.00±2.70 | 87.50±0.41 | 7.394 | 0.001 |
| 估算血浆容量状态 | 5.09(4.41,5.94) | 8.45(7.61,9.35) | -3.682 | 0.001 |
| 血糖/(mg·dL ⁻¹) | 135.0(107.0,188.0) | 106.5(84.5,132.0) | -1.921 | 0.053 |
| 乳酸/(mmol·L ⁻¹) | 2.20(1.38,2.43) | 1.30(1.13,1.60) | -2.198 | 0.026 |
| 血肌酐/(mg·dL ⁻¹) | 0.85(0.60,1.23) | 1.10(0.50,2.10) | -0.413 | 0.689 |
| 白蛋白/(g·dL ⁻¹) | 3.30±0.09 | 2.90±0.11 | 1.364 | 0.178 |
| 乳酸脱氢酶/(U·L ⁻¹) | 387.30(326.25,387.30) | 1391.70(404.25,1898.78) | -2.898 | 0.004 |
| 肌酸激酶/(U·L ⁻¹) | 179.50(86.50,372.50) | 176.50(55.25,729.50) | 0 | 1.000 |
| 肌酸激酶同工酶/(U·L ⁻¹) | 12.50(6.00,24.75) | 17.40(7.75,31.75) | -0.597 | 0.560 |
| 总胆红素/(mg·dL ⁻¹) | 0.70(0.40,0.70) | 0.28(0.23,0.60) | -2.060 | 0.041 |
| 肌钙蛋白T/(ng·dL ⁻¹) | 0.68(0.19,0.92) | 0.34(0.20,1.13) | -0.690 | 0.509 |
| 左室射血分数/% | 35.00(25.00,45.00) | 35.00(23.75,43.75) | -0.080 | 0.936 |
| 去甲肾上腺素使用/例(%) | 10(20.0) | 1(16.7) | 0 | 1.000 |
| 住院时间/d | 9.50(6.75,18.50) | 8.50(5.50,10.00) | -1.077 | 0.282 |

表3 单因素及多因素回归分析住院死亡的危险因素

Table 3 Risk factors of in-hospital death analyzed by univariate and multivariate regression analysis

| 变量 | 单因素回归分析 | | 多因素回归分析 | |
|----------|--------------------|-------|-----------------------|--------|
| | OR(95%CI) | P值 | OR(95%CI) | P值 |
| 呼吸衰竭 | 15.83(1.68~149.17) | 0.016 | | |
| 红细胞比容 | 0.05(0.01~0.42) | 0.006 | | |
| 血红蛋白 | 0.08(0.02~0.42) | 0.003 | | |
| 估算血浆容量状态 | 3.46(1.61~7.46) | 0.002 | 1.49(1.17~1.89) | 0.002 |
| 乳酸 | 0.16(0.03~1.02) | 0.052 | | |
| 乳酸脱氢酶 | 1.31(1.10~1.56) | 0.002 | 1.0003(1.0002~1.0005) | <0.001 |
| 总胆红素 | 0.47(0.13~1.75) | 0.262 | | |

3 讨论

TTS是心血管疾病的一类急症,其在临床、心电图和心脏生物标志物特征上与急性冠状动脉综合征相似,但TTS几乎都不伴有冠状动脉严重阻塞,而且心脏超声常表现为左心室中段和心尖段的收缩功能障碍,这两项表现可与急性心肌梗死相鉴别^[2]。值得注意的是,重症TTS还需与爆发性心肌炎相鉴别,前者病史往往有应激性事件,后者则多有病毒感染的前驱症状,包括发热、呼吸或胃肠道症状^[3]。TTS目前的具体发病率尚不清楚,2016年欧洲心脏病学会心力衰竭协会发布的立场声明指出美国每年有5万~10万病例,这一数据与欧洲差不多。TTS患者就诊时易被误诊为急性冠状动脉综合征,有研究报道疑似急性冠状动脉综合征就诊的患者中,约2%被诊断为Takotsubo综

合征,在女性患者中,该比例可能为10%^[4]。而住院患者继发TTS在临床中也不罕见。近来有研究分别报道过脓毒症、肺栓塞以及维生素K₁使用后过敏患者出现TTS^[5-7]。最近还有个案报道新型冠状病毒肺炎诱发TTS^[8]。因此临床医生对TTS的认识程度需不断提高。关于TTS住院死亡的危险因素研究并不多见,本研究基于数据挖掘对MIMIC-III数据库中的TTS患者资料进行提取整合后统计分析,充分探讨TTS患者临床特点及住院死亡的危险因素,为临床治疗提供参考依据。

本研究发现,TTS主要为女性患者,且总体住院死亡率不高,这与既往文献报道相似^[4]。从入院就诊情况看,50%的患者以呼吸困难或胸痛为主诉,近20%在脑血管急症(蛛网膜下腔出血、硬膜外出血或大片脑梗死、脑出血)后继发TTS,其余

则以腹痛、晕厥等症状就诊。TTS 患者既往病史以高血压为主,46.4% 患有高血压病,其次为陈旧性心肌梗死及肿瘤,各为 28.6%,焦虑/抑郁状态(17.9%)和糖尿病(14.3%)在 TTS 中亦不少见。TTS 多伴有左室射血分数下降,平均射血分数为 35%,多数集中在 25%~40%。多因素回归分析证实高估算血浆容量状态和高乳酸脱氢酶为 TTS 住院死亡危险因素。

TTS 与精神状态存在密切关系。有研究显示 TTS 相比于 ST 段抬高型心肌梗死有更多的神经过敏症、抑郁及焦虑^[9]。Goh 等^[10]认为焦虑是 TTS 的危险因素($OR:1.13,95\%CI:1.01\sim1.26, P=0.03$)。本研究显示,TTS 合并焦虑或抑郁状态的患者占 17.9%,但焦虑或抑郁患者在未来是否更容易发生 TTS,目前尚无前瞻性队列研究证实。另外,本研究还发现 48% 的 TTS 患者处于丧偶或独身居住状态,TTS 发病可能与生活状态有关联。近来多项个案报道肿瘤和 TTS 具有相关性,恶性肿瘤如嗜铬细胞瘤或副神经节瘤被认为可触发 TTS^[11-12]。本研究证实,TTS 合并肿瘤病史患者比例较高(28.6%),但肿瘤病史并不是住院死亡的危险因素,该结论与去年一项国际多中心研究结论相似,即肿瘤病史并不影响 TTS 患者短期(30 d)死亡率^[12]。本研究还发现,28.6% 的 TTS 患者既往诊断陈旧性心肌梗死或缺血性心脏病,既往有心脏疾病可能是 TTS 的易感因素。

心力衰竭的治疗非常注重液体容量管理,多种抗心力衰竭药物通过减轻体内液体容量负荷来改善心力衰竭症状^[13]。有研究发现,血浆容量是容量过载的一个标志,可通过 Duarte 公式或 Hakim 公式计算估算血浆容量状态值^[14]。多项研究发现,估算血浆容量状态值与射血分数保留型心力衰竭再住院和死亡有关^[15]。Kobayashi 等^[16]发现估算血浆容量状态值升高与氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)增加、左房容量增大有关。TTS 往往呈现射血分数下降型心力衰竭,但其预后与血浆容量的关系尚不清楚。本研究利用 Duarte 公式计算估算血浆容量状态值,结果显示其为 TTS 住院死亡的危险因素($OR:1.49$)。因此可以将估算血浆容量状态值作为 TTS 临床容量管理的一项监测指标指导治疗。此外,本研究发现 TTS 患者乳酸脱氢酶、肌酸激酶、肌钙蛋白均有升高,但以乳酸脱氢酶升高更为明显,并且乳酸脱氢酶与住院死亡相关,可将其作为住院不良预后的参考指标。

综上,高估算血浆容量状态和高乳酸脱氢酶为 TTS 住院死亡的危险因素,估算血浆容量状态作为一种新型评估心力衰竭患者容量负荷的指标,在 TTS 患者临床治疗中也具有良好的指导作用。

参考文献

- [1] Moscatelli S, Montecucco F, Carbone F, et al. An emerging cardiovascular disease: Takotsubo syndrome [J]. *Biomed Res Int*, 2019; 6571045.
- [2] Summers MR, Prasad A. Takotsubo cardiomyopathy: definition and clinical profile [J]. *Heart Fail Clin*, 2013, 9(2): 111-122.
- [3] 褚志祥, 王猛, 朱海燕, 等. 爆发性心肌炎的诊治进展 [J]. *临床急诊杂志*, 2019, 20(9): 687-691.
- [4] Akashi YJ, Nef HM, Lyon AR. Epidemiology and pathophysiology of Takotsubo syndrome [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2015, 12(7): 387-397.
- [5] Cappelletti S, Ciallella C, Aromatario M, et al. Takotsubo cardiomyopathy and sepsis [J]. *Angiology*, 2017, 68(4): 288-303.
- [6] Ioannou A, Tanner S, Missouri CG. Takotsubo cardiomyopathy after acute pulmonary embolus [J]. *J Emerg Med*, 2016, 51(3): e55-56.
- [7] 齐鹏, 王学超, 陈淑霞, 等. 类过敏反应诱发应激性心肌病 1 例 [J]. *临床心血管病杂志*, 2015, 31(7): 797-799.
- [8] Sattar Y, Connerney M, Ullah W, et al. COVID-19 Presenting as Takotsubo Cardiomyopathy Complicated with Atrial Fibrillation [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc*, 2020, 29: 100580.
- [9] Christensen TE, Bang LE, Holmvang L, et al. Neuroticism, depression and anxiety in takotsubo cardiomyopathy [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2016, 16: 118.
- [10] Goh AC, Wong S, Zaroff JG, et al. Comparing anxiety and depression in patients with Takotsubo stress cardiomyopathy to those with acute coronary syndrome [J]. *J Cardiopulm Rehabil Prev*, 2016, 36(2): 106-111.
- [11] da Silva Costa I, Figueiredo CS, Fonseca S, et al. Takotsubo syndrome: an overview of pathophysiology, diagnosis and treatment with emphasis on cancer patients [J]. *Heart Fail Rev*, 2019, 24(6): 833-846.
- [12] Cammann VL, Sarcon A, Ding KJ, et al. Clinical features and outcomes of patients with malignancy and Takotsubo syndrome: observations from the international Takotsubo registry [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(15): e010881.
- [13] 赵跃华, 孟小敏, 李向欣, 等. 心力衰竭诊断与药物治疗的研究进展 [J]. *临床心血管病杂志*, 2020, 36(4): 382-386.
- [14] Kobayashi M, Girerd N, Duarte K, et al. Prognostic impact of plasma volume estimated from hemoglobin and hematocrit in heart failure with preserved ejection fraction [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(11): 1392-1401.
- [15] Grodin JL, Philips S, Mullens W, et al. Prognostic implications of plasma volume status estimates in heart failure with preserved ejection fraction: insights from TOPCAT [J]. *Eur J Heart Fail*, 2019, 21(5): 634-642.
- [16] Kobayashi M, Huttin O, Donal E, et al. Association of estimated plasma volume status with hemodynamic and echocardiographic parameters [J]. *Clin Res Cardiol*, 2020, 109(8): 1060-1069.

(收稿日期: 2020-10-08)