

# 心肌损伤生物标志物在儿童急性感染性腹泻病伴心肌损伤中的研究进展

任苏杰<sup>1</sup>, 吴秀萍<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学研究生院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海大学附属医院儿科, 青海 西宁

收稿日期: 2023年6月25日; 录用日期: 2023年7月19日; 发布日期: 2023年7月28日

## 摘要

近年来, 儿童急性感染性腹泻病在临床上发生率仍偏高, 且病情发展较为迅速, 未及时处理可能会引起机体出现一系列的病理及生理改变, 严重时还会引起多器官功能受损, 其并发症中较常出现的是心肌损伤, 而心肌损伤如不及时诊断治疗将导致心衰等严重后果。因此早期识别及评估心肌损伤严重程度至关重要。目前临床上除使用较多的心肌损伤标志物外, 随着医学的发展, 近年来出现了多种新型心肌损伤标志物, 在诊断儿童急性感染性腹泻病伴心肌损伤中具有重要的价值。本文将心肌损伤生物标志物在儿童急性感染性腹泻病伴心肌损伤中的研究进展作如下综述。

## 关键词

心肌损伤, 儿童, 心型脂肪酸结合蛋白, 生长分化因子-15, 腹泻, 心肌缺血, 心肌炎, 生物标志物

# Progress of Myocardial Injury Biomarkers in Acute Infectious Diarrheal Disease with Myocardial Injury in Children

Sujie Ren<sup>1</sup>, Xiuping Wu<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jun. 25<sup>th</sup>, 2023; accepted: Jul. 19<sup>th</sup>, 2023; published: Jul. 28<sup>th</sup>, 2023

\*通讯作者。

文章引用: 任苏杰, 吴秀萍. 心肌损伤生物标志物在儿童急性感染性腹泻病伴心肌损伤中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(7): 12118-12125. DOI: 10.12677/acm.2023.1371699

## Abstract

In recent years, the incidence of acute infectious diarrheal disease in children is still high in clinical practice, and the disease develops relatively rapidly, which may cause a series of pathological and physiological changes in the body without timely management, and in severe cases, it may also cause multi-organ functional impairment. Therefore, early identification and assessment of the severity of myocardial injury is crucial. In addition to the more commonly used myocardial injury markers, with the development of medicine, several new myocardial injury markers have emerged in recent years, which are of great value in the diagnosis of acute infectious diarrhea with myocardial injury in children. In this paper, the research progress of myocardial injury biomarkers in children with acute infectious diarrhea with myocardial injury is reviewed as follows.

## Keywords

Myocardial Injury, Children, Heart-Type Fatty Acid Binding Protein, Growth Differentiation Factor-15, Diarrhea, Myocardial Ischemia, Myocarditis, Biomarkers

Copyright © 2023 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. 引言

腹泻是一种消化道综合征,其特点是排便次数增加,粪便性状改变,由多种病原体和因素引起,急性感染性腹泻是指持续时间不超过两周的腹泻,由病原微生物感染引起的腹泻病,是我国婴幼儿最常见的疾病之一,常见于5岁以内的小儿[1]。由于患儿年龄较小,消化系统发育尚不成熟,机体及肠粘膜免疫功能不完善,导致感染性腹泻的发病率较高,其在儿童的发病率仅次于呼吸道感染,列为第2位,在发展中国家5岁以下儿童更为突出,全世界每年发生30~50亿例病例。其病因复杂多变,包括病毒、细菌、寄生虫和真菌感染,而病毒感染相对更常见,一般临床症状偏重,有较为明显的发热呕吐,更易引起水、电解质、酸碱平衡紊乱等严重并发症。

在临床中,大多患儿临床经过平稳,部分可合并心肌损伤等一系列并发症,儿童作为一个独特的群体,他们的心肌相对脆弱,即使是轻微的心肌缺血也会导致心肌损伤,同时由于儿童年龄较小,语言表达能力相对缺乏,大多数心肌损伤的症状不典型容易被腹泻等症状所掩盖,故容易漏诊[2]。因此,选择灵敏、且特异的心肌损伤标志物,早期诊断出心肌损伤,并及时对心肌损伤情况做出及时治疗具有较为重要的临床意义。目前临床上常用的心肌损伤指标有[3][4]:AST、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)及其同工酶、肌红蛋白(Mb)、肌钙蛋白(TNI)、N端脑钠肽前体(NT-proBNP)等。随着医学的不断研究及发展,近些年出现了一些新的心肌损伤标志物,如心脏型脂肪酸结合蛋白、血清生长分化因子-15、糖原磷酸化酶-BB(GP-BB)、缺血修饰白蛋白(IMA)、微小RNA(miRNA)、组蛋白等。本文针对心肌损伤生物标志物在儿童急性感染性腹泻病伴心肌损伤中的研究进展综述如下。

## 2. 儿童急性感染性腹泻病心肌损伤机制

儿童急性感染性腹泻病,病因包括病毒、细菌、寄生虫及真菌感染,病毒感染较为常见,以轮状病

毒为主, 而轮状病毒感染合并其他系统损害的发生率高达 81%, 由于儿童的心肌结构和功能尚未成熟, 心肌的代偿能力较成人差, 心肌损伤更为常见。目前儿童感染性腹泻出现的心肌损伤的致病机制尚未完全明确, 有研究表明, 急性感染性腹泻患儿可能早期存在心肌病理损害, 其原因可能为: ① 细菌和病毒感染破坏粘膜屏障后, 病毒和细菌进入血液, 激活吞噬细胞等炎症细胞, 并释放大量的炎症介质。肿瘤坏死因子等通过激活粒细胞, 致内皮细胞、血小板等损伤, 并进一步释放氧自由基、脂质代谢产物、溶酶体和其他介质, 对心脏和其他器官造成损害[5]。② 机体感染后, 可刺激自身免疫反应, 引起心肌细胞坏死、变性、间质炎症细胞浸润、纤维渗出, 以及心内膜和心包的炎症病变[6]。③ 因腹泻而严重脱水的儿童会出现循环血量减少、血压低、冠状动脉血流不足、组织缺血和缺氧、氧自由基形成增加、脂质过氧化增强, 所有这些都可能导致心脏细胞损伤。脱水和腹泻的儿童通常需要迅速补充大量液体, 这给心脏带来更大的压力。当心肌细胞发生充血水肿、变性甚至细胞凋亡时, 引起相关生物标志物释放到外周血中并被检测到, 通过对该类物质的检测可为伴有心肌损伤的疾病的临床诊断、病情监测等有提示作用。

### 3. 儿童急性感染性腹泻病心肌损伤的相关生物标志物

#### 3.1. 心肌损伤生物标志物

心肌损伤的生物标志物是指心肌细胞受损后所释放到外周血液中并能够被检测到的蛋白质和酶类物质。通过检测这些物质, 可以对心肌损伤相关疾病进行诊断和监测病情程度等方面提供线索。理想的心肌损伤标志物应具备高度敏感性和特异性, 且主要存在于心肌组织中, 可反映出小范围损伤并能够检测早期心肌损伤等特征。在临床中, 目前已经发现了一些心肌损伤的生物标志物, 包括乳酸脱氢酶、肌酸激酶及其同工酶、肌红蛋白、肌钙蛋白、N 端脑钠肽前体等等。近年来, 出现了新的心肌损伤标志物, 如心脏型脂肪酸结合蛋白、血清生长分化因子-15、糖原磷酸化酶 BB、缺血修饰白蛋白、微小 RNA 和组蛋白等。

##### 3.1.1. 心肌酶谱

包括乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)及其同工酶。心肌酶谱是反映心肌损害特异性且较为敏感的生物标志物。可较为直接反映心肌的损害程度, 并与心肌受损的严重程度成正比。

LDH 是糖无氧氧化代谢途径中的酶, 可催化乳酸转变为丙酮酸, 心肌细胞的 LDH 活力比血清高致百倍, 因此, 即使是少量的心肌损伤也会引起血清 LDH 活性的显著增加[2]。

CK 是一种参与人体能量代谢过程的重要酶。该分子含有高能量的磷酸键, 通过与二磷酸腺苷的催化作用, 可以转移生成三磷酸腺苷。CK 根据不同的亚单位可分为三种同工酶, 即 CK-BB (主要存在于脑)、CK-MB (主要存在于心肌)、CK-MM (主要存在于骨骼肌) [3]。由于正常血清中 CK-MB 的活性较低, CK-MB 的升高对反映心肌损伤有很高的特异性[3]。CK 和 CK-MB 具有高灵敏度, 可用于心肌损伤的早期诊断, 对它们的活性进行动态监测可以判断病情变化[7]。

国内各文献均有报道[5] [8], 在心肌酶谱与腹泻病伴心肌损伤的相关研究中, 患儿心肌酶谱各指标均有改变, 提示其均有不同程度的心肌损害。

##### 3.1.2. 肌钙蛋白(cTn)、C 反应蛋白(CRP)和 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP)

肌钙蛋白(cTn)是一种参与肌肉组织收缩的调节蛋白, 在肌肉收缩和舒张过程中起着特殊的作用。心肌肌钙蛋白是心肌细胞特有的蛋白, 只存在于心肌收缩蛋白的细丝上, 具有高度的心肌特异性[9]。cTn 是心肌细胞的一个独特指标, 当心肌细胞没有受损时, cTnI 不能穿透细胞膜, 然而, 当心肌细胞被病毒或炎症破坏时, cTnI 会迅速释放到血液中, 由于 cTnI 较早出现在血液中, 它可以作为心肌损伤的早期和敏感指标[10]。有研究显示: 腹泻病伴心肌损害组的 CRP 水平与腹泻病不伴心肌损害组相比差异有统计

学意义。

C-反应蛋白(CRP)是一种急性期蛋白,以糖蛋白的形式存在于血液中,在正常人血液中的含量极低,在急性炎症反应和组织损伤的6~8小时内,CRP可以成倍增加,并与炎症和组织损伤的程度呈正相关。当心肌损害发生时,CRP会增加,它与心电图结合可以提高心肌损害诊断的准确性[11]。研究表明[12],无心肌损害的腹泻组与健康对照组CRP水平无明显差异,而有心肌损害的腹泻组CRP明显升高,这可能与心肌损害时炎症因子的大量释放有关。

N-末端脑钠肽(NT proBNP):是一种心脏神经激素,BNP主要由心室肌肉细胞分泌,是反映左心室舒张末期压力的血液动力学指标,它能准确反映左心室功能的变化,与急、慢性心力衰竭和心肌损伤等心血管疾病密切相关,当心室容积、压力负荷和室壁张力增加时,可促进BNP的合成和分泌[13]。Goetze的研究表明[13]:心肌缺氧可以调节心室BNP的基因表达,导致血浆BNP和proBNP浓度的增加,因此,BNP水平的提高并不一定反映左心室室壁张力的增加,局部心肌缺血性损伤也可引起血浆BNP的增加,表明心肌损伤患儿血浆BNP水平的提高与局部心肌缺血性损伤有关。同时在腹泻病伴心肌损伤相关研究中:腹泻病伴心肌损伤组的BNP水平较对照组显著升高。

### 3.1.3. 心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)

脂肪酸结合蛋白(FABP)是一种关键的细胞内脂肪酸膜运输蛋白,在脂肪酸的吸收、运输和代谢中起着重要作用,它是最近为反映心脏损伤而开发的早期生化指标[14]。FABP在心、肝、小肠等不同脏器中有不同的类型[15],心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP)是一种新的、低分子量的、可溶性的小细胞质蛋白,H-FABP特异性地存在于心肌细胞中,是心肌细胞中负责脂肪酸运输和调节的主要蛋白之一[16]。其主要功能是与细胞中的长链脂肪酸结合,促进其运输到氧化和酯化部位,生成酯基辅酶A,从细胞质运输到线粒体,进入线粒体后参与 $\beta$ -氧化反应过程最终生成ATP,为心肌收缩和舒张活动提供能量[17],H-FABP还调节脂肪酸对各种代谢酶、受体、细胞内信号转导和基因表达的影响,保护细胞膜和酶免受高浓度游离脂肪酸及其CoA衍生物的影响。H-FABP对心肌细胞有不同的保护作用[18],此外,H-FABP的基因表达取决于脂肪酸代谢的增加,许多生理实验表明,增加脂肪酸的摄入和代谢可以引起H-FABP的mRNA表达增加。在心肌损伤的早期阶段,在缺血性损伤是可逆的情况下,会导致局部长链脂肪酸的积累,在这种时候,H-FABP可以调节脂肪酸的代谢,保护细胞膜和辅酶的产生不受影响,从而对心肌细胞起到保护作用[19]。

正常人的血液中几乎没有H-FABP或其含量极低,只有当心肌缺血,心肌细胞受损时,大量参与代谢的脂肪酸结合蛋白才会迅速释放到细胞间质中,造成心肌细胞中脂肪酸结合蛋白的流失,心肌细胞中的脂肪酸结合蛋白含量减少,而血浆中的含量增加,对诊断心肌损伤有很强的特异性[19]。研究表明,急性心肌缺血时,心肌组织中H-FABP的减少可能是参与急性心肌损伤的机制之一[20]。根据文献[21],在心肌轻度缺血或缺氧损伤的情况下,血清H-FABP浓度的增加比cTnT和CK-MB的增加早,这是由于H-FABP的分子量小,与分子量大的cTnT和CK-MB相比,心肌纤维膜产生的内皮屏障作用小,因此,当心肌细胞受到损伤时,H-FABP可以迅速释放到血液中,在心肌缺血发生后30分钟就可以检测到,并能在短时间内保持非常稳定的水平,因此,它不仅可以快速检测心肌损伤,还可以评估心肌损伤的程度,故FABP可用于急性肠炎伴心肌损害早期诊断。

潘朝阳研究表明[22]H-FABP能够反映微小的心肌损害,其在敏感性、特异性、检测时间窗等方面较传统的心肌损伤标志物如肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白、脑钠肽等更有优势,可以作为一个理想的心肌损伤标志物。H-FABP是评价心肌损伤的新型生物标志物,对各种可引起心肌损伤的疾病的严重程度和预后具有重要指导意义,其中[23][24]易辉建、阎蓉等人研究结果表明,在心肌损伤的早期阶段,当缺

血性损伤是可逆的时候, 局部长链脂肪酸会发生聚集, 此时, H-FABP 可以调节损伤时的脂肪酸代谢, 保护细胞膜和辅酶的产生不受影响, 对心肌细胞起到保护作用[19]。H-FABP 在正常人的血液中几乎没有或极低, 只有当心肌缺血时, 心肌细胞受损, 细胞膜破裂, 大量参与细胞质中代谢的脂肪酸结合蛋白迅速释放到细胞间质中, 导致心肌细胞中的脂肪酸结合蛋白流失, 这种在心肌细胞中含量的减少和血浆浓度的增加, 对诊断心肌损伤具有很强的特异性[19]。研究还表明, 急性心肌缺血时, 心肌组织中 H-FABP 的减少可能是参与急性心肌损伤的机制之一[20]。根据文献[21], 在心肌轻度缺血或缺氧损伤的情况下, 血清中 H-FABP 的浓度比 cTnT 和 CK-MB 的浓度上升得早, 这是因为 H-FABP 的分子量非常小, 而分子量较大的 cTnI 和 CK-MB 在心肌纤维膜产生的内皮屏障效应大, 因此, 当心肌细胞受伤时, H-FABP 可以迅速释放到血液中, 最早在心肌缺血后 30 分钟就可以检测到, 它可以在很短的时间内保持非常稳定的水平, 使得快速检测心肌损伤的状况和评估其程度成为可能。故 FABP 可用于急性肠炎伴心肌损害早期诊断。潘朝阳研究表明[22] H-FABP 能够反映微小的心肌损害, 其在敏感性、特异性、检测时间窗等方面较传统的心肌损伤标志物如肌酸激酶同工酶、肌钙蛋白、脑钠肽等更有优势, 可以作为一个理想的心肌损伤标志物。H-FABP 作为一种评价心肌损伤的新型标志物, 在多种可导致心肌损伤的疾病的 研究中, 心肌脂肪酸结合蛋白的测定对疾病的严重程度及预后均具有指导意义, 其中[23] [24]易辉建、阎蓉等人研究结果表明, 患有病毒性心肌炎的儿童表现出血清 H-FABP 的高表达, 血清 H-FABP 的水平随着疾病的严重程度而增加, 并与心肌损伤的程度呈正相关, 使其成为早期临床诊断和疾病评估重要指标。Zoair [25]等人对小儿充血性心力衰竭进行了研究, 发现治疗前后血清 H-FABP 水平有统计学意义, 与对照组相比, 差异也有统计学意义, 升高的程度与心力衰竭的严重程度和不良预后明显相关。

#### 3.1.4. 生长分化因子-15 (GDF-15)

生长分化因子-15 (GDF-15)属于生长分化因子 B 家族, 主要表达于内皮细胞、心肌细胞和巨噬细胞, 它参与调控炎症反应和细胞凋亡, 在心肌缺血过程中作为一种应激反应蛋白发挥重要作用[26]。研究表明[27], GDF-15 主要通过调节器官生长、分化和组织修复来发挥抗炎、抗凋亡和抑制细胞生长的作用。文献报道[28], GDF-15 具有心血管保护功能, 并在正常心肌细胞中低水平表达。当心肌细胞缺血损伤时, 可诱导 GDF-15 前体蛋白在体内快速表达, 无活性 GDF-15 前体经相应的酶激活后, 分泌到自身或周围细胞保护心肌, 避免心肌组织进一步损伤, 能较好反应心功能不全与心肌损伤程度[29] [30], 研究表明, GDF-15 可以通过激活磷脂酰肌醇 3 激酶 - 蛋白激酶 B 信号通路(PI3K/Akt 信号通路) [31] [32], 来调节线粒体介导的抗凋亡过程, 在减少心肌细胞的氧化损伤中发挥作用。

近年来, 临床研究表明, 在心肌缺血或缺血再灌注损伤时, GDF-15 可以被过量表达, 减少心肌细胞坏死的数量, 抑制缺血心肌细胞的凋亡, 在心肌压力过大的情况下, 过量表达 GDF-15 或外源性 GDF-15 可以抑制心肌肥大和心脏扩大, 从而保护心脏功能[33]。在儿童心肌损伤时血清 GDF-15 水平也升高, 研究发现心肌损伤危重患儿血清 GDF-15 水平高于无心肌损伤患儿, 心肌损伤患儿血清 GDF-15 水平和 cTnI 水平呈正相关, 联合检测血清 GDF-15 水平和 cTnI 水平可用于危重患儿心肌损伤严重程度的判断[34]。文献报道, 腹泻致心肌损伤患儿血清 GDF-15 水平较空白对照组升高, 并随心肌损伤严重程度的增加而升高, 且具有较高的灵敏度和特异度。表明 GDF-15 在腹泻致心肌损伤的诊断、病情严重程度评估中具有重要价值[12]。同时 GDF-15 的表达对于改善心肌缺血的预后也具有正向作用[35], 也是新一代心肌损伤标志物[36]。

#### 3.1.5. 糖原磷酸化酶-BB (GP-BB)

GPBB 是糖原磷酸化酶的一个亚型, 在糖原分解中起着关键作用。主要存在于心脏和大脑组织中,

在心肌收缩时提供能量, 通常情况下, 肌浆网与含有 GPBB 的心肌细胞结合, 在心肌损伤的早期阶段, GPBB 可以通过心肌细胞释放到血液中[37]。GP 是糖原分解的一个重要酶, 当心肌缺氧时, 线粒体的氧化磷酸化过程受到抑制, 导致 ATP 合成减少, 糖原代谢增加, 在缺氧期间, GP-BB 从复合物形式转变为可溶于肌浆网的游离形式, 肌肉细胞的膜通透性增加, 使 GP-BB 进入外周血, 导致血液中 GP-BB 的浓度急剧增加[38]。相关研究显示, 心肌缺血损伤等心脏病症发生及发展过程中 GPBB 水平会急剧上升, GPBB 的水平明显增加, 但在脑缺氧缺血期间却没有增加, 这表明它在确定心肌损伤方面具有高度的特异性和敏感性[39]。

### 3.1.6. 缺血修饰白蛋白(IMA)

IMA 是临床诊断缺血性心肌损伤的一个重要指标, 在心肌缺血期间, 一些白蛋白的氨基酸末端发生变化, 削弱了其金属的结合能力, 形成 IMA [40], IMA 可早期敏感诊断心肌缺血, 研究表明, 心肌缺血后 5 分钟内, 血液中缺血修饰白蛋白(IMA)的浓度会增加, 这种增加会持续 2~4 小时, 大约 6~10 小时后恢复到正常水平。姜浩[41]在对窒息新生儿心肌损伤的研究中发现, IMA 检测窒息新生儿心肌损伤的阳性率明显高于 cTnT, 此外, 在测定无损伤的窒息新生儿时, IMA 的阳性率高于 cTnT, 表明其在检测心肌损伤和反映窒息程度方面具有优越的敏感性, IMA 是一种新型的生物标志物, 反映了体内的缺血、缺氧和氧化应激过程, 它在许多疾病过程中表现出明显的变化, 对确定疾病的发展、严重程度和预后具有临床参考意义。易辉建、阎蓉、焦书丽等人研究结果表明[23] [24] [42], 对病毒性心肌炎患儿的研究表明, 他们的血清 IMA 表达量很高, 血清 IMA 水平随着疾病的严重程度而增加, 与心肌损伤程度呈正相关。这使其成为早期临床诊断和疾病评估的重要指标。

### 3.1.7. 微小 RNA (miRNA)

MiRNA 是一种短链的、非编码的 RNA, 由大约 22 个核苷酸组成, 其主要功能是通过抑制靶 mRNA 的翻译或促进其降解来调节基因表达, MiRNA 在细胞增殖、凋亡和分化中起着关键作用[43]。最近的研究发现, miR-499 是一种由心肌细胞特异性表达的微核核酸, 研究表明, 在心肌缺血和急性心肌梗塞期间, miR-499 可由受伤的心肌细胞产生并释放到血液中, 且与心肌损伤的程度有关[44]。研究人员[45]还发现, 在脓毒症心肌损伤大鼠的外周血、心脏组织和心肌细胞中, miRNA-23b 的水平明显增加。虽然 miRNA 有可能作为一种新的生物标志物, 但它是近年来才出现的新技术, 存在着样本量小、缺乏统一的检测方法、最佳检测时间窗不确定等挑战, 需要进一步研究[46]。

### 3.1.8. 组蛋白

组蛋白与 DNA 组装形成的核小体是真核生物染色质的主要组成部分[47]。在正常情况下, 循环血液中核小体的表达量极低, 然而, 在细胞凋亡过程中, 核小体从细胞中释放到外周血中, 导致血浆中组蛋白的水平增加[48]。细胞外组蛋白与 TLRs 结合, 导致线粒体膜电位和细胞内 ATP 水平下降。病原体相关的分子模式, 如 LPS, 被宿主的 TLRs 模式识别受体所识别, TLRs 在免疫细胞、心肌细胞等细胞中表达, 并与 LPS 相互作用, 导致核因子  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B)的激活和促炎症因子的形成[47]。KALBITZ 等发现小鼠的血清组蛋白水平与心肌损伤之间存在正相关[48]。

## 4. 结论

综上所述, 通过对心肌损伤生物标志物在儿童急性感染性腹泻病伴心肌损伤中的研究, 我们可以认为除目前临床上使用比较多的心肌损伤指标外, 近年来陆续发现许多新的标志物, 其灵敏度和特异度也在不断提高, 这为诊断儿童感染性腹泻病伴心肌损伤及其病情严重程度提供了新思路, 为早期合理治疗, 预防和改善患儿预后提供新的检测指标。

## 参考文献

- [1] 倪鑫, 等. 儿童急性感染性腹泻病诊疗规范(2020年版)[J]. 中国医药科学, 2020, 10(21): 249-256.
- [2] 冯迎军. 儿童腹泻病合并心肌损伤 41 例临床治疗分析. 临床医学, 2011, 31(4): 95-96.
- [3] 叶伟平, 邱海燕, 吴军华. 儿童心肌损伤生物标志物的应用和研究进展[J]. 浙江医学, 2018, 40(17): 1980-1985.
- [4] 徐向勇, 李正峰, 申建维. 缺血修饰清蛋白在儿童心肌损伤中的临床价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2013, 34(12): 1529-1530.
- [5] 章国忠, 潘继豹, 李晓菊. 肌钙蛋白 I 测定在轮状病毒肠炎并心肌损害的意义[J]. 小儿急救医学, 2004, 11(6): 400-400.
- [6] 尚丽. 腹泻引起小儿病毒性心肌炎 1 例报告[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2010, 17(2): 42.
- [7] 王鸿利. 实验诊断学[M]. 第 2 版. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 164-168.
- [8] 邓颖敏, 区文玟, 郑曙明. 感染性腹泻患儿心肌酶谱的变化[J]. 广东医学, 1998, 19(12): 938-939.
- [9] 张丽, 王士雯, 赵玉生. 心肌肌钙蛋白 I 在心血管疾病中的应用[J]. 心血管病学进展, 1997, 18(5): 298-301.
- [10] 张玉凤, 万涵, 符佳, 王军, 徐鹏飞, 袁娟, 邓慧玲. CK-MB、cTnI 及 BNP 检测对小儿轮状病毒性肠炎心肌损害的临床意义[J]. 中国临床医生杂志, 2018, 46(10): 1233-1235.
- [11] 罗远红. 营心汤治疗急性病毒性心肌炎的临床观察[D]. [硕士学位论文]. 广州: 广州中医药大学, 2011.
- [12] 徐莹莹, 金晶晶. 轮状病毒肠炎致心肌损伤患儿血清 GDF-15、hs-CRP 水平及临床意义的研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(24): 5676-5679.
- [13] 包志丹, 万俊, 凌厉. 不同程度窒息所致心肌损伤新生儿血浆 BNP 的临床分析[J]. 临床肺科杂志, 2013, 18(4): 675-676.
- [14] 董艳, 纪冰, 张元德. 急性肠炎患儿血清脂肪酸结合蛋白的检测及临床意义[J]. 滨州医学院学报, 2005, 28(1): 47-48.
- [15] 郭玮, 潘柏申. 心肌损伤的其他早期生化标志物[J]. 上海医学检验杂志, 2000, 15(1): 11-12, 15.
- [16] 袁海生, 杨立顺. 心肌型脂肪酸结合蛋白的新近研究进展[J]. 国际检验医学杂志, 2015, 36(14): 2086-2089.
- [17] Choromańska, B., Myśliwiec, P., Dadan, J., Hady, H. and Chabowski, A. (2011) The Clinical Significance of Fatty Acid Binding Proteins. *Postepy Higieny i Medycyny Dowiadczalnej (Advances in Hygiene and Experimental Medicine)*, **65**, 759-763. <https://doi.org/10.5604/17322693.966983>
- [18] Luiken, J.J.F.P., Koonen, D.P.Y., Coumans, W.A., Pelsers, M.M.A.L., Binas, B., Bonen, A. and Glatz, J.F.C. (2003) Long-Chain Fatty Acid Uptake by Skeletal Muscle Is Impaired in Homozygous, but Not Heterozygous, Heart-Type-FABP Null Mice. *Lipids*, **38**, 491-496. <https://doi.org/10.1007/s11745-003-1089-6>
- [19] 孙鸿. 心脏型脂肪酸结合蛋白在早期心肌损伤中的诊断价值[J]. 山西医药杂志, 2014, 43(22): 2666-2668.
- [20] 王红艳, 赵晓云, 杨法中, 张萍, 李小慧. 心脏型脂肪酸结合蛋白在急性缺血心肌中的表达[J]. 实用医学杂志, 2009, 25(2): 188-190.
- [21] 王万相, 马达, 王小平, 等. 脂肪酸结合蛋白 Ij: 急性心肌梗塞诊断中的应用[J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24(4): 220.
- [22] 潘朝阳. 心型脂肪酸结合蛋白在体外循环内心直视术后心肌损伤的早期检测价值[J]. 江西医药, 2018, 53(10): 1077-1079.
- [23] 易辉建. 缺血修饰白蛋白与血清心肌肌钙蛋白 I 对小儿病毒性心肌炎的诊断价值[J]. 中国实用医刊, 2015, 42(7): 105-106.
- [24] 阎蓉. 几种常见心肌损伤生化标志物检测的应用价值[J]. 中国基层医药, 2014, 21(3): 418-419.
- [25] Zoair, A., Mawlana, W., Abo-Elenin, A. and Korrat, M. (2015) Serum Level of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) before and after Treatment of Congestive Heart Failure in Children. *Pediatric Cardiology*, **36**, 1722-1727. <https://doi.org/10.1007/s00246-015-1223-4>
- [26] Kastritis, E., Papassotiropoulos, I., Merlini, G., et al. (2018) Growth Differentiation Factor-15 Is a New Biomarker for Survival and Renal Outcomes in Light Chain Amyloidosis. *Blood*, **131**, 1568-1575. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-12-819904>
- [27] Kempf, T., Horn-Wichmann, R., Brabant, G., et al. (2007) Circulating Concentrations of Growth-Differentiation Factor 15 in Apparently Healthy Elderly Individuals and Patients with Chronic Heart Failure as Assessed by a New Immunoradiometric Sandwich Assay. *Clinical Chemistry*, **53**, 284-291. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.076828>

- [28] Kempf, T., Eden, M., Strelau, J., *et al.* (2006) The Transforming Growth Factor- $\beta$  Superfamily Member Growth-Differentiation Factor-15 Protects the Heart from Ischemia/Reperfusion Injury. *Circulation Research*, **98**, 351-360. <https://doi.org/10.1161/01.RES.0000202805.73038.48>
- [29] 张玉涛. 心力衰竭患者超敏肌钙蛋白 T、超敏 C 反应蛋白、生长分化因子-15 及氨基末端脑钠肽的临床价值[D]: [硕士学位论文]. 济南: 山东大学, 2018.
- [30] Paralkar, V.M., Vail, A.L., Grasser, W.A., Brown, T.A., Xu, H., Vukicevic, S., Ke, H.Z., Qi, H., Owen, T.A. and Thompson, D.D. (1998) Cloning and Characterization of a Novel Member of the Transforming Growth Factor-Beta/Bone Morphogenetic Protein Family. *Journal of Biological Chemistry*, **273**, 13760-13767. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.22.13760>
- [31] Ikeda, Y., Kumagai, H., Motozawa, Y. and Suzuki, J.-I. (2016) Growth Differentiation Factor 15 (GDF15) as a Reliable Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment. *International Heart Journal*, **57**, 1-2. <https://doi.org/10.1536/ihj.15-324>
- [32] Schopfer, D.W., Ku, I.A., Regan, M. and Whooley, M.A. (2014) Growth Differentiation Factor 15 and Cardiovascular Events in Patients with Stable Ischemic Heart Disease (The Heart and Soul Study). *American Heart Journal*, **167**, 186-192. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2013.09.013>
- [33] 刘雅东, 富路, 刘佳, 于秀峰, 杨静. 生长分化因子-15 在急性冠脉综合征中的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(2): 391-393.
- [34] 郭迎春, 徐美玉. 生长分化因子-15 在心肌损伤危重患儿中的临床价值[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2013, 28(6): 432-434.
- [35] 于飞, 陈小平, 尚小森. GDF-15 基因+157A/T 位点多态性与急性非 ST 段抬高性心肌梗死侧支循环形成的相关性[J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2014, 12(5): 541-543.
- [36] Wang, F.F., Chen, B.X., Yu, H.Y., *et al.* (2016) Correlation between Growth Differentiation Factor-15 and Collagen Metabolism Indicators in Patients with Myocardial Infarction and Heart Failure. *Journal of Geriatric Cardiology: JGC*, **13**, 88-93.
- [37] 陈丽红, 朱屹华, 吴明. 血清心脏型脂肪酸结合蛋白联合糖原磷酸化酶脑型检测在小儿脓毒症心肌损伤诊断中的临床价值[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(3): 276-279.
- [38] Dobric, M., Ostojic, M., Giga, V., *et al.* (2014) Glycogen Phosphorylase BB in Myocardial Infarction. *Clinica Chimica Acta*, **438**, 107-111. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2014.08.011>
- [39] 石苗苗, 苏菲菲, 李俊峡, 郑强菘, 封志纯. 小儿脓毒症心肌损伤的临床诊断与治疗现状[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14): 2789-2792.
- [40] 付建平, 张俊岭, 扈晓霞, 等. 血清缺血修饰白蛋白和同型半胱氨酸水平与冠心病患者心肌缺血程度的关系研究[J]. 实用心脑血管病杂志, 2019, 27(4): 13-16.
- [41] 姜浩. 61 例窒息新生儿心肌损伤的临床诊断分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3): 529-531.
- [42] 焦书丽, 易庆军, 任丹. 病毒性心肌炎患儿血清 IMA、h-FABP 水平变化及与心肌损伤的相关性[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(20): 91-94.
- [43] Bartel, D.P. (2009) MicroRNAs: Target Recognition and Regulatory Functions. *Cell*, **136**, 215-233. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.01.002>
- [44] Olivieri, F., Antonicelli, R., Spazzafumo, L., *et al.* (2014) Admission Levels of Circulating miR-499-5p and Risk of Death in Elderly Patients after Acute Non-ST Elevation Myocardial Infarction. *International Journal of Cardiology*, **172**, e276-e278. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.203>
- [45] Cao, C., Zhang, Y., Chai, Y., *et al.* (2019) Attenuation of Sepsis-Induced Cardiomyopathy by Regulation of MicroRNA-23b Is Mediated through Targeting of MyD88-Mediated NF- $\kappa$ B Activation. *Inflammation*, **42**, 973-986. <https://doi.org/10.1007/s10753-019-00958-7>
- [46] 黄春才, 柴艳芬. 新型心肌损伤标志物的急诊应用研究进展[J]. 中国急救医学, 2018, 38(5): 455-461.
- [47] 陈发超, 徐银川, 张召才. 新型生化标志物在脓毒症心肌损伤中的诊断价值研究进展[J]. 中国全科医学, 2021, 24(5): 533-538.
- [48] Kalbitz, M., Grailer, J.J., Fattahi, F., *et al.* (2015) Role of Extracellular Histones in the Cardiomyopathy of Sepsis. *The FASEB Journal*, **29**, 2185-2193. <https://doi.org/10.1096/fj.14-268730>