

儿童心肌损伤生物标志物的应用和研究进展

叶伟平 邱海燕 吴军华

【摘要】 近年来,随着医学的进步,心肌损伤生物标志物的研究也有了很大的发展,其特异度和灵敏度得到不断增强,在心肌损伤的诊断、病情评估等方面起到了越来越重要的作用。本文就心肌损伤生物标志物的应用和研究进展作一综述。

【关键词】 儿童 心肌损伤 生物标志物

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,故心肌损伤发病率较高。心肌损伤常见原因包括:细菌、病毒、支原体等感染,缺氧,药物反应,川崎病,心律失常,心力衰竭,先天性心脏病等。心肌损伤的病理机制主要有心肌细胞的免疫损伤、病原直接侵害及缺血缺氧,病理结局基本相同,均为心肌细胞充血水肿、变性甚至细胞凋亡,从而引起相关生物标志物的血清水平改变。部分患儿心肌损伤发生时不会表现出明显的症状和体征,相对而言心肌损伤生物标志物易于检测,对于心肌损伤的诊断有着非常重要的临床意义。本文就心肌损伤生物标志物的应用和研究进展作一综述。

1 临床常用的心肌损伤生物标志物

1.1 心肌酶谱 心肌酶谱包括 AST、乳酸脱氢酶(LDH)、肌酸激酶(CK)及其同工酶,是最早用于诊断缺血性心肌损伤的生物标志物,可反映心肌细胞的完整性。正常情况下,这些酶广泛存在于体内多种组织器官,以心肌、骨骼肌、肝脏、脑等含量最多,相关组织细胞轻微损伤就可导致血清酶活性升高,所以其特异度较低,但由于其灵敏度较高,目前仍然作为常规的生化检测项目。

1.1.1 AST 1954 年 Karmen 等^[1]首先报道 AST 升高可用于急性心肌梗死的诊断,AST 成为第 1 个心肌损伤的血清生物标志物。目前已知 AST 有 ASTs 和 ASTm 2 种同工酶,分别存在于细胞质和线粒体内。当心肌损伤时,血清中主要检测到 ASTm 水平升高,其升高程度和心肌

损伤程度呈正相关,对于判断预后有一定意义。AST 多在心肌损伤后 6~8h 内开始升高,48h 左右达到高峰,持续约 5d 降至正常。

1.1.2 LDH 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,广泛存在于心、肝、肾、骨骼肌、红细胞等组织细胞中,其中红细胞内 LDH 的含量约为血清中的 100 倍。LDH 是由 M、H 2 种不同亚基组成的四聚体,根据组成亚基的不同,分为 LDH1、LDH2、LDH3、LDH4 和 LDH5 5 种同工酶。不同同工酶在体内各组织中的含量不同,LDH2 在正常血清中含量最高;LDH1 主要存在于心肌,可占其总量的 50%。LDH 一般在心肌损伤 12~24h 内开始升高,2~3d 达到高峰,7~11d 左右降至正常。

1.1.3 CK 及其同工酶 CK 是体内能量代谢过程中的一个重要的酶,分子内存在高能磷酸键,经催化可将高能磷酸键转移到二磷酸腺苷(ADP),从而生成三磷酸腺苷(ATP)。CK 在骨骼肌内含量最高,其次是心和脑。CK 是由 M、B 2 种亚基组成的二聚体,根据其亚基不同分为 3 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)。正常人血清中 CK 的存在形式主要是 CK-MM,约占 95%。由于正常血清 CK-MB 活性较低,所以 CK-MB 升高用于反映心肌损伤有着较高的特异度。心肌梗死后 CK 于 3~8h 内开始升高,12~36h 达到峰值,3~5d 降至正常水平,半衰期约为 10~12h;CK-MB 在 4~6h 开始升高,12~20h 达到峰值,2~3d 降至正常。CK 及 CK-MB 有着较高的灵敏度,可用于心肌损伤的早期诊断,动态监测其活性可用于判断病情变化,若 CK-MB 持续升高可提示病情在进展^[2]。近年来在急性心肌梗死的诊断时多采用测定 CK-MB 质量的方法,该检测方法优于 CK-MB 活性检测,避免了免疫抑制

doi:10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.17.2017-1923

作者单位:310052 杭州,浙江中医药大学第二临床医学院(叶伟平);宁波市妇女儿童医院小儿心内科(邱海燕),科教科(吴军华)

通信作者:邱海燕,E-mail:qhy86@sina.com.cn

检测中可能遇到的干扰,具有较高的灵敏度和特异度,已经被广泛接受^[9]。

1.2 肌红蛋白(Mb) Mb 是一种氧结合蛋白,由一条多肽链和一个血红素分子组成,经肾脏代谢,心肌、骨骼肌都存在大量 Mb。外伤、心肌损害、肾损伤都可导致血清 Mb 水平升高,故特异性不高。Mb 分子量较小,心肌损伤后快速进入血液循环,是最早升高的标志物,故其阴性预测价值较高。

1.3 心肌肌钙蛋白(cTn) cTn 由 3 个亚基组成,分别为 cTnT、cTnI 和 cTnC,其中 cTnT 和 cTnI 是与骨骼肌来源的肌钙蛋白来源不同的基因,有着独特的抗原表位。较 CK-MB 有着更高的灵敏度和特异度,半衰期较长,心肌中的含量较高,血清中最低检测值为 0.01ng/ml,99 百分位数值为 0.1ng/ml,是目前临床最常用的心肌损伤生物标志物。cTnI 是新生儿死亡预测的敏感指标^[9],有助于早期预测新生儿缺氧状况下的心肌损伤程度,对于窒息患儿推荐为常规检查指标。川崎病冠脉损害相关性研究中表明^[9],冠脉组 cTnI 显著高于非冠脉组,说明 cTnI 对于冠脉损害的发生具有临床意义。

1.4 高敏肌钙蛋白(hs-cTn) hs-cTn 是在 cTn 的基础上发展出来的,相较于 cTn,它有着更高的精度,检测的精度为 0.003ng/ml,99 百分位数值为 0.014ng/ml,有助于心肌损伤的早期诊断,在心血管疾病高危人群的危险分层、预后等方面,明显优于 cTn。hs-cTn 对于小儿病毒性心肌炎的诊断有着较高的临床价值,其灵敏度和特异度明显优于 CK-MB。李正浩等^[6]研究显示 hs-cTnT 可作为新生儿持续性肺动脉高压时心肌损伤的早期诊断和疗效评估的重要指标。

1.5 N 端脑钠肽前体(NT-proBNP) 脑钠肽(BNP)是一种心脏神经激素,可以促进排钠、利尿,具有较强的舒张血管作用,主要由心室肌细胞分泌,在心室负荷增加或心室增大时,BNP 合成并释放入血,参与血压、血容量及水电解质平衡的调节,能敏感地反映左心功能状况。心肌细胞首先分泌其激素原前体,在活化酶的作用下,裂解为 BNP 和 NT-proBNP,前者是主要的活性物质。虽然后者无内分泌活性,但两者 1:1 分解,故关系密切,且 NT-proBNP 有着更高的血浆水平、半衰期长(BNP 半衰期 20~30min, NT-proBNP 半衰期达 120min)、稳定性好等特点,更适于临床检测,对心功能的评估优于 BNP。李雄等^[7]在先天性心脏病患儿合并心力衰竭的研究中发现血浆 NT-proBNP 水平随着心力衰竭程度的增加明显升高,中重度心力衰竭组患儿明显高于轻度心力衰竭组,因此,NT-proBNP 可用来评估心力衰竭的严重程度。监测 NT-proBNP 动态

变化常比单次测量更有意义,治疗中指标居高不下往往是预后不良的表现,治疗后指标下降提示治疗有效,预后相对较好。NT-proBNP 还有一定的阴性鉴别意义,如果指标不高,可以很大程度上排除心源性呼吸困难。NT-proBNP 还可用于川崎病的诊断,Satoh 等^[8]研究显示川崎病患者血清 NT-proBNP 水平远高于呼吸道合胞病毒感染和尿路感染患者,故而 NT-proBNP 可以作为幼年婴儿川崎病的诊断标志物,以 1 555pg/ml 作为标准值,其诊断的灵敏度和特异度分别达到了 80%和 85%。此外,该研究建议,因高热原因不明的低龄患儿出现不完全川崎病及冠状动脉损伤的风险较高,建议早期查 NT-proBNP 以排除川崎病可能。

2 新型心血管疾病生物标志物

2.1 心肌损伤生物标志物

2.1.1 心脏型脂肪酸结合蛋白(H-FABP) H-FABP 是一种主要存在于心室肌细胞内的小分子量脂肪酸载体蛋白,在心肌脂代谢中起重要作用。在心肌损伤后,H-FABP 可迅速入血,最早于发病后 1~3h 即可检测升高,6h 左右达到峰值,24h 降至正常水平。魏继红等^[9]研究表明 H-FABP 在心肌损伤 3、6h 后的灵敏度均高于 cTnI,但是随着时间的推移,cTnI 的灵敏度逐渐高于 H-FABP,故两者联合检测具有明显的优势互补作用。Zoair 等^[10]在小儿充血性心力衰竭的研究中发现,血清 H-FABP 水平治疗前 $[(5.278 \pm 3.253) \text{ ng/ml}]$ 与治疗后可 $[(2.089 \pm 0.160) \text{ ng/ml}]$ 比较差异有统计学意义,且与对照组比较差异也有统计学意义,其升高程度与心力衰竭的严重程度、不良预后有着显著相关性,这表明 H-FABP 可以作为充血性心力衰竭诊断和预后的生物标志物。另外值得注意的是 H-FABP 并非完全心脏特异性,在其他组织中也有低水平表达;H-FABP 主要通过肾脏代谢,在肾功能不全的患者中会出现假阳性^[11]。因此在临床应用过程中,要明确 H-FABP 的来源和患儿的肾脏功能。

2.1.2 缺血修饰白蛋白(IMA) IMA 在心肌缺血时,血液中白蛋白 N 末端的 2~4 个氨基酸残基被氧化修饰,使其与过渡金属(钴、铜、镍等)结合能力降低,产生结构改变。IMA 会促进氧自由基、过氧化氢的产生,直接损害患者的内皮细胞,进而对患者的血管舒缩功能造成严重的不良影响^[12]。IMA 可早期敏感诊断心肌缺血,在心肌缺血发生 5~10min 后血中浓度即可升高,血液中 IMA 浓度可持续 2~4h,约 6~10h 降至正常水平。姜浩^[13]在对窒息新生儿心肌损伤的研究中发现 IMA 测定窒息新生儿心肌损害阳性率明显高于 cTnT,并且针对窒息新生儿心肌未

损害的测定,IMA 阳性率也明显高于 cTnT,说明 IMA 测定窒息新生儿心肌损害的灵敏度明显优于 cTnT,IMA 也可反映窒息的程度。IMA 是反映机体缺血、缺氧及氧化应激过程新的生物标志物,在许多疾病变化过程中 IMA 均出现明显变化,在判断疾病进程、严重程度及预后等方面有一定的临床参考意义。

2.1.3 糖原磷酸化酶-BB(GP-BB) 糖原磷酸化酶(GP)是一种由两个相同亚基组成的二聚体,在人体组织中存在 3 种同工酶,GP-BB(心肌、脑型)、GP-MM(肌型)、GP-LL(肝型)。GP 是糖原分解的关键酶,当心肌缺氧时,线粒体内氧化磷酸化过程受到抑制,ATP 合成减少,从而导致糖原代谢增加,同时 GP-BB 从一种复合形式转变为可溶于肌浆网的游离形式,缺氧时心肌细胞膜通透性较前增加,进而进入外周血液中,导致血液中 GP-BB 浓度急剧增高^[14]。GP-BB 浓度多于心肌损伤 2~4h 开始升高,8~12h 达到峰值,24~36h 降至正常,半衰期约为 4h,郭荣鑫^[15]的动物实验中显示,小型猪心肌缺血模型中,血清 GP-BB 浓度在缺血 1h 后即明显升高,早于 cTnI。

2.2 炎症反应生物标志物

2.2.1 生长分化因子-15(GDF-15) GDF-15 属于生长分化因子 β 家族,是一种具有抗炎反应作用的细胞因子,在人体中具有明显的组织特异性,心肌中处于不表达状态,但许多心血管疾病可诱导心肌细胞出现 GDF-15 的高表达,如心肌缺血、心力衰竭、动脉粥样硬化等,刘哲等^[16]研究进一步证实了 GDF-15 是心肌细胞的应急保护因子。GDF-15 有着很高的诊断价值,金鸣锋等^[17]研究表明 GDF-15 可以作为心血管疾病的独立预测因子,以识别高危患者,具有中期预后的预测价值。Li 等^[18]在先天性心脏病合并肺动脉高压的研究中发现,血浆 GDF-15 水平升高与 NT-proBNP、肺动脉收缩压、平均肺动脉压、肺血流量/全身血流量和肺血管阻力等指标均呈正相关,联合检测 GDF-15 和 NT-proBNP 的 AUC 并不优于单独检测 NT-proBNP 的 AUC,但联合检测具有较高的阳性预测值。综上,GDF-15 有着不错的研究潜力。

2.2.2 卵泡抑素样蛋白 1(FSTL-1) FSTL-1 又名转化生长因子 $\beta 1$ 诱导蛋白 36,是一种细胞外基质糖蛋白,分子量约为 35 000,不仅作为炎症分泌蛋白参与炎症反应,还作为细胞因子调节细胞增殖、迁移和凋亡,对组织器官的结构和功能发育有着重要的作用,FSTL-1 还能减少损伤血管内膜增生,对心脏和血管内皮起保护作用^[19]。陈艳玲等^[20]研究表明 FSTL-1 水平与川崎病冠状动脉损害存在一定的相关性,冠状动脉损害组 FSTL-1 水平较非冠状动脉损害组明显增高,故可用于预测川崎

病冠状动脉损害,其研究结果与国外研究^[21]相近,这些结果表明 FSTL-1 可能在川崎病冠状动脉损害中起作用。

2.2.3 E-选择素 E-选择素于 1985 年被发现,1989 年 E-选择素的基因被克隆,是一种分子量为 107 000~115 000 的细胞表面糖蛋白,是黏附分子选择家族主要成员之一,存在于内皮细胞,在细胞活化后合成并转运至细胞表面,当受损细胞释放的 TNF- α 和 IL 诱发,被中性粒细胞吸附至血管壁内皮细胞上并沿血管壁移动,最终进入血液及血管外间质而被检测到,E-选择素也是内皮细胞及白细胞的启动因子,能诱导和扩大炎症损伤。近年来研究发现 E-选择素水平升高和各种心血管疾病相关。Jiang 等^[22]研究表明,与 cTnI 和 CK-MB 相比,E-选择素有着更大的 AUC,并且具有更高的灵敏度和特异度,诊断临界值为 29.67ng/ml。此外,E-选择素的 ELISA 检测方法简单,灵敏度、特异度和精密度均高,血液中持续时间长,费用较低,4h 可出结果,符合临床要求,可作为诊断心肌损伤的重要指标之一。

2.2.4 骨髓过氧化物酶(MPO) MPO 是由单核巨噬细胞、中性粒细胞活化后释放的血红素酶,除了经典的导致动脉粥样硬化发展的炎症机制外,许多研究还表明 MPO 还具有氧化应激反应作用,是机体组织损伤尤其是血管损伤的潜在媒介。国内外研究均证实 MPO 具有促进脂质氧化、内皮细胞损害、促进动脉粥样斑块形成等作用,是急性冠状动脉综合征发生的独立危险因素之一^[23-24]。相对于其他心血管指标,MPO 可以更好地预测急性心肌梗死患者短期内的死亡或发生心力衰竭的可能性^[25]。但其在临床上的具体运用仍需要更多病例的前瞻性研究以进一步证实。

2.2.5 基质金属蛋白酶-9(MMP-9) MMP-9 是蛋白水解酶家族成员之一,近年来它与血管相关性疾病的关系已成为研究的热点。MMP-9 参与降解胶原酶和弹性蛋白酶,有助于中性粒细胞、单核巨噬细胞等向血管壁深层浸润。吴镇宇等^[26]研究表明川崎病合并冠状动脉损害时,冠状动脉内弹力纤维断裂,弹性蛋白降解,MMP-9 活性升高,可用于川崎病冠脉损伤的早期预测;合并冠状动脉损伤组 MMP-9 水平明显高于无冠状动脉损伤组,MMP-9 水平与冠状动脉扩张程度呈正相关,在恢复期 MMP-9 水平明显下降,表明 MMP-9 在冠状动脉扩张的形成中有重要作用,该结论与 Kuo 等^[27]研究相似。苏学文等^[28]在病毒性心肌炎的研究中表明,心肌炎患儿 MMP-9 水平较正常组明显增高。韩丽娜等^[29]的动物实验表明使用 MMP-9 抑制剂可用于心肌炎的治疗,故 MMP-9 有望为小儿心肌炎提供新的诊疗思路。

2.3 神经激素激活的生物标志物

2.3.1 中段心房利钠肽原(MR-proANP) 心房利钠肽(ANP)是由心房肌细胞分泌的活性物质,裂解过程中会生成 N-末端心房利钠肽(NT-proANP),类似 NT-proBNP,NT-proANP 也是分解过程中稳定的副产物,但是 NT-proANP 的分子结构复杂,常规的方法无法准确检测 NT-proANP,进而评估 ANP 的生成和分泌情况。MR-proANP 是新发现的评估心血管系统功能的指标,为 NT-proANP 的中间区域,该区域分子结构稳定,检测精度高,更能准确地反映 ANP 的生成量^[30]。Hauser 等^[31]研究表明 MR-proANP 可准确检测儿童心力衰竭,无论基础条件如何,其诊断价值均与 NT-proANP 相当。

2.3.2 和肽素 和肽素是 C 端精氨酸血管加压素前体片段,是由下丘脑和垂体合成释放的一种神经肽,由 39 个氨基酸残基组成,与精氨酸血管加压素(AVP)等摩尔产生和分泌的物质。既往研究发现,急性和慢性的应激都可导致心血管组织局部合成和释放 AVP,而持续增高的 AVP 可加重心力衰竭的恶化,因而 AVP 的水平与相关心血管疾病的严重程度及预后有着密切的关系,但由于其半衰期不足 30min,不易于测定,故限制了其临床应用。和肽素作为与 AVP 等摩尔质量分泌的同源肽,其具有半衰期长、稳定性好、易测定等特点,可以很好地反映外周血 AVP 水平。Pozsonyi 等^[32]对 195 例急性心力衰竭伴有左室射血分数降低的患者进行前瞻性研究,测定血浆和肽素水平,记录病情严重程度,进行 5 年随访,结果根据多因素回归分析显示和肽素是急性心力衰竭的一个长期的独立预测因子。冯迎军^[33]在先天性心脏病合并心力衰竭患儿的研究中显示心力衰竭组患儿血浆和肽素水平显著高于无心力衰竭组和对照组,且心力衰竭越严重,和肽素水平越高。

2.4 其他心功能障碍或应激的生物标志物

2.4.1 神经调节蛋白-1(NRG-1) NRG-1 属于表皮生长因子家族的生长因子和促存活因子,是 ErbB 受体的配体。NRG-1/ErbB 信号通路的重要特征是在胚胎心血管发育中起独立作用,且对出生后心脏结构和功能的维持必不可少,动物实验已经显示 NRG-1 具有抗急性心脏损伤的保护作用,能治疗慢性心力衰竭,并改善心功能和增加动物存活率^[34]。NRG-1 β 是心脏系统中最丰富的 NRG-1 蛋白。Ky 等^[35]对 899 例心力衰竭患者研究发现心功能差的患者循环 NRG-1 β 水平显著升高,这些发现均独立于 BNP 水平。与 NT-proBNP 类似,血清 NRG-1 水平升高可能是对心血管损伤的生理反应不足,外源性给予 NRG-1 可改善心血管功能。

2.4.2 半乳糖凝集素 3(Galectin-3) Galectin-3 属于乳糖凝集素家族,又称 β -半乳糖苷结合蛋白,其相对分子质量为 32 000,是一种强大的促炎性因子,参与急性、慢性、过敏性炎症过程,是强大的炎症信号。其在急性炎症中刺激中性粒细胞的激活和黏附,在慢性炎症中刺激单核巨噬细胞及成纤维细胞的活化,参与心室重构,可用于心力衰竭的诊断及预测。在一项纳入 1 013 例冠心病合并慢性心功能不全患者的长期随访中发现 Galectin-3 是冠心病合并心力衰竭患者发生心血管疾病死亡的一个独立预测因子^[36]。Kotby 等^[37]研究表明接受螺内酯治疗后的患儿 Galectin-3 水平显著降低,是射血分数正常心力衰竭和低射血分数心力衰竭患儿疾病严重程度和分期的标志。

2.4.3 骨膜蛋白(PN) PN 为分泌型黏附蛋白,是一种可溶性的细胞间基质蛋白,对于血管平滑肌细胞大量增生及新生血管产生有诱导作用^[38],与梗死后心室纤维化和心室重建密切相关,梗死部位的成纤维细胞可大量表达 PN,其水平可维持至发病后 2 个月。潘露等^[39]研究表明 PN 检测可以作为急性心肌梗死的潜在生物标志物,PN 水平与 cTnI 和 CK-MB 显著相关,其灵敏度与 cTnI 相当。Reindel 等^[40]在川崎病的研究中发现,与对照组相比,川崎病患者 PN 值表达水平升高 11 倍。与发热组相比,川崎病患者 PN 值也显著升高,但与 Z 积分的相关性不存在统计学意义($P=0.08$),PN 可作为潜在川崎病诊断的生物标志物之一。

2.4.4 同型半胱氨酸(Hcy) Hcy 是一种含巯基的氨基酸,主要来源于饮食摄取的蛋氨酸,是蛋氨酸和半胱氨酸代谢过程中一个重要的中间产物,其本身不参与蛋白质的合成。目前流行病学研究提示 Hcy 是新型心血管疾病的危险因素之一,血浆 Hcy 水平和心力衰竭的严重程度明显相关。动物实验研究提示 Hcy 有明显的致病作用,可导致心室重构,心功能恶化^[41]。通过降低血浆 Hcy 水平,可改善冠状动脉的内皮细胞功能,可促进心肌梗死的修复,改善心肌重构,改善左室的舒张功能。李春姬等^[42]在早产新生儿窒息的研究中表明 Hcy 与心肌酶学指标具有明显的关联性,而心肌酶学指标已经被公认为诊断心肌细胞损伤的可靠指标,但其更多临床意义仍需进一步研究。

2.5 微小 RNA(miRNA) miRNA 是一类在进化上高度保守,大约由 22 个核苷酸组成的内源性、单链、非编码的 RNA 小分子,主要通过抑制 mRNA 翻译或促进其降解,从而抑制蛋白质的合成。目前已发现循环血液中游离的 miRNA 可提供人类罹患某种疾病的信息,由此对于其在

疾病诊断中的价值成了新近的研究热点,尽管功能尚未完全阐明,但因其满足了以下几个条件,具备了作为生物标志物应用于临床诊断的潜力:(1)miRNA 具有极强的稳定性;(2)miRNA 稳定存在于体液循环;(3)miRNA 表达具有组织特异性;(4)机体发生变化时,miRNA 反应更为迅速;(5)灵敏特异的 miRNA 检测手段。另外,miRNA 不但可以抵抗酶的消化,而且耐酸耐碱,更不受温度变化及放置时间的影响,比蛋白类更适合作为生物标志物。多项研究分析了急性心肌梗死中可能的 miRNA 标志物,但需要进一步的验证研究^[43]。目前小儿心血管领域的 miRNA 相关研究仍处于起步阶段,柴源^[44]的研究显示 miR-19a 在先天性心脏病肺动脉高压早期表达量都有所增加,可作为早期预警指标,BNP 和 miR-19a 的相关性较高,可以协同作用,提高确诊率。Devau 等^[45]在 1 155 例随机的急性胸痛患者中进行了有关 miRNA 的大型多中心研究,miR-208b 在急性心肌梗死中提供了非常高的诊断精度,但仍低于 hs-cTn。但 miRNA 在预后的评估中有很高的价值,Karakas 等^[46]发现外周血 miRNA(miR-132,miR-140-3p 和 miR-210)与心血管死亡风险具有强相关性,并在二级预防中显示出其预后价值。虽然暂时对于 miRNA 的生物学功能还知之甚少,但由于其作用特异、组织细胞特异等优点,决定了 miRNA 具有很好的研究价值和临床应用前景。

3 小结

心肌损伤生物标志物从 AST、LDH 逐步发展到 CK-MB、cTn,近年来又陆续发现许多新的标志物,相关疾病的确诊精度及病情评估水平得到大幅提升。不同的生物标志物有其不同的特点,临床上推荐采用联合检测以优势互补。目前对于心肌损伤生物标志物的临床应用仍有亟待解决的问题,比如不同年龄段的参考值范围的相关研究仍非常缺乏、对于新型生物标志物检测方法和评估仍需进一步改进,这需要更多大样本、多中心的临床研究以适应不同年龄段人群、提高结果准确性。虽然生物标志物显著改善了诊疗水平,但需谨记的是,所有生物标志物必须与其他临床信息(包括病史、体格检查、其他化验指标和辅助检查结果)相结合,方能更好地为患者切身利益服务。

4 参考文献

- [1] Karmen A, Wroblewski F, Ladue JS. Transaminase activity in human blood[J]. J Clin Invest, 1955, 34(1):126-131. doi:10.1172/JCI103055.
- [2] 王鸿利. 实验诊断学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2012:164-168.
- [3] 柴琳,杨汝文,李云芬,等. 肌酸激酶同工酶 CKMB 质量和活性的比较[J]. 医药前沿, 2017, 7(3):340-341. doi:10.3969/j.issn.2095-1752.2017.03.309.
- [4] Türker G, Babaoğlu K, Gökalp AS, et al. Cord blood cardiac troponin I as an early predictor of short-term outcome in perinatal hypoxia[J]. Neonatology, 2004, 86(2):131-137. doi:10.1159/000079068.
- [5] 仲玉强. 小儿川崎病心率变异性指标与肌钙蛋白 I 和氨基末端脑钠肽前体相关性分析[J]. 中国实用儿科杂志,2016,31(8):615-618. doi:10.7504/ek20160806015.
- [6] 李正浩,郑杰,郭洁,等. BNP、hs-cTnT 在新生儿持续肺动脉高压心肌损伤检测中的临床意义[J]. 医学与哲学(临床决策论坛版), 2015, 36(5):34-35,41.
- [7] 李雄,阳明玉,秦静廷,等. 先天性心脏病并心力衰竭患儿血浆氨基末端脑钠肽前体水平变化的临床意义[J]. 实用临床儿科杂志, 2017, 27(1):19-24. doi:10.003-515X(2012)01-0019-03.
- [8] Satoh K, Wakejima Y, Gau M, et al. Risk of coronary artery lesions in young infants with Kawasaki disease: need for a new diagnostic method[J]. Int J Rheum Dis, 2018, 21(3):746. doi: 10.1111/1756-185X.13223.
- [9] 魏继红,柏金秀,姬静璐,等. 心型脂肪酸结合蛋白在新生儿窒息合并心肌损害早期诊断中的应用[J]. 现代预防医学, 2015, 42(16):2943-2945, 2978.
- [10] Zoair A, Mawlana W, Abo-Elenin A, et al. Serum level of heart-type fatty acid binding protein(h-fabp) before and after treatment of congestive heart failure in children[J]. Pediatr Cardiol, 2015, 36(8):1722-1727. doi: 10.1007/s00246-015-1223-4.
- [11] 李婷,徐家丽. 心型脂肪酸结合蛋白在儿科疾病的临床应用新进展[J]. 医学综述, 2015, 21(18):3302-3304. doi:10.3969/j.issn.1006-2084.2015.18.014.
- [12] 徐震,郝天波,吴继华,等. 急性冠脉综合征患者血清中缺血修饰蛋白检测的研究[J]. 标记免疫分析与临床,2016,23(4):421-424. doi:10.11748/bjmy.issn.1006-1703.2016.04.019.
- [13] 姜浩. 61 例窒息新生儿心肌损害的临床诊断分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3):529-531. doi:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2016.03.35.
- [14] Dobric M, Ostojic M, Giga V, et al. Glycogen phosphorylase BB in myocardial infarction[J]. Clin Chim Acta, 2015, 438(1):107-111. doi: 10.1016/j.cca.2014.08.011.
- [15] 郭荣鑫. 糖原磷酸化酶同工酶 BB 在小型猪心肌缺血模型变化趋势分析[D]. 开封:河南大学,2016.
- [16] 刘哲,王晶. 生长分化因子-15 表达水平与心肌梗死致心力衰竭程度的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(7):959-960. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.07.040.
- [17] 金鸣峰,陈广华,周烨,等. 生长分化因子-15 水平与急性冠脉综合征的相关性分析及其在预后中的价值[J]. 中国医学创新,2016,13(29):6-9. doi:10.3969/j.issn.1674-4985.2016.29.002.
- [18] Li G, Li Y, Tan XQ, et al. Plasma growth differentiation factor-15 is a potential biomarker for pediatric pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease[J]. Pediatr Cardiol, 2017, 38(Suppl 3):1-7. doi: 10.1007/s00246-017-1705-7.

- [19] Miyabe M, Ohashi K, Shibata R, et al. Muscle-derived follistatin-like 1 fuctions to reduce neointimal formation after vascular injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 103(1):111-120. doi: 10.1093/cvr/cvu105.
- [20] 陈艳玲,李小琳,张莉,等. 卵泡抑素样蛋白-1 在川崎病诊断及冠状动脉损害中的作用[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(2):179-180,183. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.02.012.
- [21] Gorelik M, Wilson DC, Cloonan YK, et al. Plasma follistatin-like protein 1 is elevated in Kawasaki disease and may predict coronary artery aneurysm formation[J]. *J Pediatr*, 2012, 161(1): 116-119. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.01.011.
- [22] Jiang SH, Lin CW, Wen F, et al. Role of E-selectin for diagnosis of myocardial injury in children of age up to 14 years[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(9):11206-11211.
- [23] Ribeiro F, Oliveira NL, Silva G, et al. Exercise-based rehabilitation improves cardiorespiratory fitness but does not modulate myeloperoxidase levels in coronary heart disease patients[J]. *Physiotherapy*, 2016, 56(3):343-344.
- [24] 李妍,李芳,肖婷,等. 冠心病患者血清胱抑素 C 与髓过氧化物酶、Fractalkine 水平的变化及相关性[J]. *广东医学*, 2016, 37(9):1311-1314.
- [25] O'Donoghue ML, Morrow DA, Cannon CP, et al. Multimarker risk stratification in patients with acute myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): 1-9. doi: 10.1161/JAHA.115.002586.
- [26] 吴镇宇,姚丽萍. 川崎病患儿血浆 MMP-9、NT-proBNP 水平变化及其临床意义[J]. *中外医学研究*, 2016, 14(16):15-16. doi:10.14033/j.cnki.cfmr.2016.16.007.
- [27] Kuo HC, Li SC, Huang LH, et al. Epigenetic hypomethylation and upregulation of matrix metalloproteinase 9 in Kawasaki disease[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(37):60875. doi: 10.18632/oncotarget.19650.
- [28] 苏学文,袁海凤,朱华. 心肌炎患儿血清基质金属蛋白酶-9、N-末端脑钠肽前体的水平及临床意义[J]. *广西医学*, 2016, 38(9):1245-1248. doi:10.11675/j.issn.0253-4304.2016.09.16.
- [29] 韩丽娜,李铁岭,张亚晶,等. 基质金属蛋白酶-9 抑制治疗自身免疫性心肌炎大鼠模型的实验研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2011, 39(2): 118-123. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.02.007.
- [30] Frontzek K, Fluri F, Siemerikus J, et al. Isolated insular strokes and plasma MR-proANP levels are associated with newly diagnosed atrial fibrillation: a pilot study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e92421. doi: 10.1371/journal.pone.0092421.
- [31] Hauser JA, Demyanets S, Rusai K, et al. Diagnostic performance and reference values of novel biomarkers of paediatric heart failure[J]. *Heart*, 2016, 102(20):1633-1639. doi: 10.1136/heartjnl-2016-309460.
- [32] Pozsonyi Z, Föhrész Z, Gombos T, et al. Copeptin (C-terminal pro arginine-vasopressin) is an independent long-term prognostic marker in heart failure with reduced ejection fraction[J]. *Heart Lung Circ*, 2015, 24(4):359-367. doi: 10.1016/j.hlc.2014.10.008.
- [33] 冯迎军. 心衰患儿外周血中和肽素与脑钠肽含量测定[J]. *中国民康医学*, 2016, 28(7):31-32. doi:10.3969/j.issn.1672-0369.2016.07.015.
- [34] Mendes-Ferreira P, De Keulenaer GW, Leite-Moreira AF, et al. Therapeutic potential of neuregulin-1 in cardiovascular disease[J]. *Drug Discov Today*, 2013, 18(17-18):836. doi: 10.1016/j.drudis.2013.01.010.
- [35] Ky B, Kimmel SE, Safa RN, et al. Neuregulin-1 beta is associated with disease severity and adverse outcomes in chronic heart failure[J]. *Circulation*, 2009, 120(4):310-317. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.856310.
- [36] Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, et al. Galectin-3 predicts longterm cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2015, 35(3):725-732. doi: 10.1161/ATVBAHA.114.304964.
- [37] Kotby AA, Youssef OI, Elmaraghy MO, et al. Galectin-3 in children with chronic heart failure with normal and reduced ejection fraction: relationship to disease severity[J]. *Pediatr Cardiol*, 2016, 38(1):1-8. doi: 10.1007/s00246-016-1488-2.
- [38] 吴岚,孙景辉,张春艳,等. 扩张型心肌病患儿的血清 periostin 蛋白的检测及意义[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2014, 29(22):1734-1736. doi:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.22.016.
- [39] 潘露,闵瑶. 血清骨膜蛋白对急性心肌梗死的诊断价值研究[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(16):2286-2287. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.16.019.
- [40] Reindel R, Kim KY, Baker SC, et al. Periostin is upregulated in coronary arteriopathy in Kawasaki disease and is a potential diagnostic biomarker[J]. *Pediatr Infect Dis J*, 2014, 33(6): 659-661. doi: 10.1097/INF.0000000000000233.
- [41] Muthuramu I, Jacobs F, Singh N, et al. Selective homocysteine lowering gene transfer improves infarct healing, attenuates remodelling, and enhances diastolic function after myocardial infarction in mice[J]. *PLoS One*, 2013, 8(5): e63710. doi: 10.1371/journal.pone.0063710.
- [42] 李春姬,元顺女. 早产窒息新生儿同型半胱氨酸联合心肌酶测定的临床价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(23):3437-3438,3441. doi: 10.3969/j.issn.1673-4130.2015.23.031.
- [43] Romaine SPR, Tomaszewski M, Condorelli G, et al. MicroRNAs in cardiovascular disease: an introduction for clinicians[J]. *Heart*, 2015, 101(12):921-928. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305402.
- [44] 柴源. 小儿先心病相关肺动脉高压血清 BNP 及 microRNA 的临床研究[D]. 北京:北京协和医学院, 2016.
- [45] Devaux Y, Mueller M, Haaf P, et al. Diagnostic and prognostic value of circulating microRNAs in patients with acute chest pain[J]. *J Intern Med*, 2015, 277(2):260-271. doi: 10.1111/joim.12183.
- [46] Karakas M, Schulte C, Appelbaum S, et al. Circulating microRNAs strongly predict cardiovascular death in patients with coronary artery disease—results from the large AtheroGene study[J]. *Eur Heart J*, 2017, 38(7):516-523. doi: 10.1093/eurheartj/ehw250.

(收稿日期:2017-08-10)

(本文编辑:陈丽)