

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2026.06.024

综述

儿童先天性心脏病诊断相关生物标志物研究进展

李方舟综述 沙珀平,吕琳审校



基金项目: 北京市自然科学基金-昌平创新联合基金项目(L234067)

作者单位: 100055 北京,首都医科大学第二临床医学院(李方舟、沙珀平); 100020 北京,北京朝阳中西医结合急诊抢救医院检验科(吕琳)

通信作者: 吕琳, E-mail: mystic0329@163.com

【摘要】 先天性心脏病(CHD)为儿童常见的先天性缺陷,在早产新生儿中发病率较高,早期诊断与治疗可有效缓解疾病。目前CHD的诊治已取得巨大进展,但我国的CHD筛查体系并未构建完善,部分患儿未能得到及时诊断,进而错过最佳治疗时间,对新生儿健康造成严重影响。近年来,生物标志物检测不断发展,许多生物标志物被应用于临床诊断、治疗及预后的判定,具有简单、有效、快捷、可重复性高等优势。为明确现阶段CHD患儿的诊断相关生物标志物应用及发展情况,文章对儿童CHD诊断相关生物标志物的研究进展作一综述。

【关键词】 先天性心脏病;生物标志物;诊断;研究进展;儿童**【中图分类号】** R541.1 **【文献标识码】** A

Research progress on biomarkers for diagnosing congenital heart disease in children Li Fangzhou, Sha Poping, Lyu Lin. The Second Clinical Medical College, Capital Medical University, Beijing 100055, China

Funding program: Beijing Natural Science Foundation - Changping Innovation Joint Fund Project (L234067)

Corresponding author: Lyu Lin, E-mail: mystic0329@163.com

【Abstract】 Congenital heart disease (CHD) is a common congenital defect in children, with a higher incidence in pre-term neonates. Early diagnosis and treatment can effectively alleviate the disease, and significant progress has been made in the diagnosis and management of CHD. However, the current screening system for CHD in China is not yet completely established, leading to delayed diagnosis in some children and consequently missing the optimal treatment time. All these cause severe impact on neonatal health. In recent years, with continuous development of biomarker detection, many biomarkers have been applied in clinical diagnosis, treatment, and prognostic assessment. These biomarkers demonstrate advantages such as simplicity, effectiveness, rapidity, and high reproducibility. Herein, research progress on biomarkers for diagnosing CHD in children was reviewed, aiming to clarify the application and development status of biomarkers for diagnosing CHD in children.

【Key words】 Congenital heart disease; Biomarkers; Diagnosis; Research progress; Children

先天性心脏病(congenital heart disease, CHD)也称先心病,指在婴儿胚胎发育期,受到各种因素的影响,心脏及大血管发育异常,最终导致心脏解剖结构异常的疾病^[1]。CHD在我国新生儿出生缺陷发病率中占比最高,在所有出生的婴儿中发病率约0.8%^[2-3]。我国另一项调查报告显示,CHD自2005年后一直为出生缺陷中发生率最高的疾病,且2020年新生儿CHD发生率为0.17%^[4]。CHD的发生对患儿发育、生命健康均造成严重影响,及时诊断并采取有效措施进行干预对于提高患儿生存质量、降低新生儿死亡率以及减轻家庭及社会经济负担具有至关重要的意义。经脉搏血氧饱和度检测(pulse oximetry, POX)为产前诊断CHD的方式之一,该检查手段在CHD的筛选中已被心血管与心脏外科委员会、胎儿与新生儿委员会等推荐^[5]。但有研究发现POX仅对右向左分流心脏病变的诊断率较高,对于无明显低氧、合并有原发性肺部疾病的CHD易出现

漏诊或误诊的情况,临床应用存在一定局限性^[4]。选择合理的生物标志物作为CHD的辅助检查方式,有利于临床及时发现与治疗CHD,进而提升CHD患儿生存率。文章从CHD流行现状、传统生物标志物、表观遗传学中的生物标志物、蛋白组学中的生物标志物等方面对儿童CHD诊断相关标志物的研究进展作一综述。

1 CHD流行现状及亚型分析

CHD在先天畸形中占比将近1/3,为新生儿死亡的主要原因。受婴儿存活率、医保情况、诊疗技术等多种因素的影响,CHD患病率的准确计算较为困难。不同国家不同地区CHD的患病率存在较大差异,北美及亚洲地区的数据显示,在不包含死胎和流产的情况下,CHD的患病率及患病情况分别为6.7%、9.3/1 000例。我国为CHD发生率最高的国家之一,每年CHD患儿人数超过30万。国家出生缺陷报告显示,围产期CHD发

生率在出生缺陷中居首位且呈逐年上升趋势^[6]。CHD 患儿若未得到及时诊断,将大大增加循环衰竭风险,引发酸中毒与休克,最终导致死亡。研究调查显示,20%~30%的 CHD 患者在婴儿期死亡。2020 年我国城镇及农村的 CHD 病死率分别为 0.61/10 万、0.76/10 万,农村与城镇的 CHD 病死率存在显著差异^[7-8]。上述数据显示目前儿童 CHD 发生率仍处于较高水平,临床应对其重视。

CHD 常见的亚型包括房间隔缺损(atrial septal defects, ASD)、法洛四联症(tetralogy of Fallot, TOF)、室间隔缺损(ventricular septal defect, VSD)、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)等,其中 PDA 占比最高,其次为 VSD、ASD^[9]。另有研究对温州市的 CHD 患者亚型进行调查,结果同样显示 PDA 占比最高,为 47.98%^[10]。但不同地区的 CHD 亚型可能存在差异,临床应结合地区特点与患儿实际情况实施针对性治疗。

2 儿童 CHD 的传统诊断方式

影像学检查为儿童 CHD 传统且重要的诊断方式,包括心脏超声、心血管造影(coronary angiography, CAG)等。1972 年有学者首次应用胎儿超声心动图,随着影像学技术的不断发展,目前其已成为胎儿 CHD 诊断最主要的非侵入性检查方式。CAG 为术前诊断的金标准,具有良好的诊断效能,但因其具有放射性损伤且为有创操作,临床应用相对局限。影像学检查包括机器学习方法与人工诊断分类两种方式。机器学习方法主要通过机器学习算法、输入数据信息、构建模型、特征统计分类等流程实现对疾病的预测。但这种方式需要进行手动调整以实现数据的转换,且在上述流程中,对心脏进行建模并非一件简单的事,需要医师具有完备的知识储备与经验。人工诊断则是影像科医师采用仪器对患者进行检查,将得到的图像信息与数据交给专业医师进行诊断。这种方式大多依靠医师的肉眼观察,同样对于医生的基础知识及专业素养要求较高。因此,寻求一种高效、可靠且简单快捷的方式对儿童 CHD 诊断具有至关重要的意义。

3 儿童 CHD 诊断相关生物标志物分类及应用情况

3.1 传统生物标志物

3.1.1 BNP 与 NT-proBNP 的生物学特性: 脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)为一个多肽类神经激素,由 32 个氨基酸组成。前原 BNP(pre-probrain natriuretic peptide, pre-proBNP)为 BNP 的 mRNA 表达产物,裂解后成为 BNP 前体(pro brain natriuretic peptide, pro-BNP)和信号肽。在释放入血之前,pro-BNP 被相关酶水解成为 N 末端 pro-BNP(N-terminal probrain natriuretic peptide, NT-proBNP)和 BNP^[11]。BNP 在成年心血管疾病患者中的应用较为广泛,主要通过诱导液体进入细胞间隙,发挥降低心脏前后负荷、舒张血管、改善心肌重构等作用。当心脏室壁张力与心脏负荷增加时,心肌细胞会释放 BNP,常作为慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)与急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)的诊断生物标志物,后续逐渐将其作为一种补充手段应用于儿童 CHD 的筛选与诊断^[12]。作为 pro-BNP 分解产物的 NT-proBNP,其含有 76 个氨基酸 N 端片段(无生物活性),与 BNP 以 1:1 比例在血浆中存在,具有个体差异

小、稳定性高(稳定超过 72 h)、半衰期长(1.0~1.5 h)、清除慢等优势,为临床诊断心力衰竭及评估心功能的有效生物标志物^[13]。

3.1.2 BNP 与 NT-proBNP 在儿童 CHD 诊断中的应用: 国外一项研究对 BNP 在 CHD 中的诊断价值进行分析,结果显示 BNP 联合其他指标诊断 CHD 患儿术后心力衰竭的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.883^[14]。有研究采用 NT-proBNP 对 CHD 患儿术后不良事件进行评估,结果显示 NT-proBNP 的效能更佳(年龄≤1 岁的患儿: AUC 为 0.771, 95%CI 0.693~0.850; 年龄>1 岁的患儿: AUC 为 0.839, 95%CI 0.757~0.922)^[15]。由此可见,BNP 与 NT-proBNP 在儿童 CHD 中均具有良好的诊断价值。周雅娟等^[16]探究 NT-proBNP 及另外 2 种指标对 CHD 合并肺炎患儿心力衰竭的诊断价值,结果显示以 2 929.5 μg/L 为临界值,NT-proBNP 在 CHD 患儿心力衰竭中具有良好的诊断效能,且 NT-proBNP 水平升高提示 CHD 患儿术后并发症发生风险高,预后情况差。表明除诊断 CHD 之外,NT-proBNP 在 CHD 患儿合并其他疾病以及预后的评估中具有良好的效能。

3.2 表观遗传学中的生物标志物

3.2.1 微小 RNA(microRNA, miRNA)的生物学特性: miRNA 为一种长度 18~25 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA,广泛存在于真核生物中^[17]。miRNA 通过与特定靶 mRNA 结合对基因转录进行调控,发挥降解或抑制 mRNA 翻译的作用(由靶 mRNA 的互补程度决定)^[18]。近年来,研究发现 CHD 与 miRNA 有着密切关联,miRNA 参与心脏形态变化、发育及心肌细胞的生长与分化,其调控的靶基因可能参与 CHD 的发生发展^[19-20]。

3.2.2 miRNA 在儿童 CHD 诊断中的应用: 与其他脏器及组织相比,心脏对于基因病变具有更高的敏感性,任何细小的基因改变均有可能导致心脏发育异常。在心脏瓣膜与间隔形成、血管生成、心脏发育等过程的基因表达调控中,均有 miRNA 的参与。多项研究显示,miRNA 可通过介导心脏发育相关通路对多基因时空进行调控,从而导致 CHD^[21-22]。miRNA 的深入研究为儿童 CHD 的产前及产后诊断提供了新途径,2024 年的一项研究对几种特定 miRNA 与 CHD 严重程度的关系进行分析,结果显示,与正常儿童比较,CHD 患儿 miRNA 表达改变更为显著,miR-21-5p 水平升高,miR-155-5p 水平降低^[23]。杨微微等^[24]利用基因表达谱对胎儿 CHD 进行诊断,共发现 138 个差异表达的 miRNA。顾卉等^[25]进一步筛选发现,羊水与外周血表达调控方向一致的 miRNA 分别为 miR-189-5p [测序结果: 差异倍数(fold change, FC) = 7.07, $P < 0.05$; RT-qPCR 结果: FC = 6.49, $P < 0.05$]与 miR-222-3p(测序结果: FC = 8.38, $P < 0.05$; RT-qPCR 结果: FC = 5.15, $P < 0.05$)。在 CHD 胎儿母血中的表达量显著升高。有研究筛选可用于产前无创诊断胎儿 CHD 的母体血清 miRNA 候选标志物,结果显示鉴定出 11 个在 2 组母体血清中存在显著差异表达的 miRNAs。其中,5 个 miRNAs 显著上调,6 个显著下调。进一步分析发现,miR-1323 和 miR-122-3p 是诊断效果最佳的单个 miRNA。此外,由 mRNA let-7b-5p、miR-1273g-3p 和 miR-1323 构成的联合诊断组合,其诊断效能(AUC 为 0.897)高于任何单一 miRNA^[26]。另有研究将 miRNA 与超声

联合对胎儿 CHD 进行诊断,结果显示超声联合血清 miRNA 在胎儿 CHD 中具有良好的诊断效能^[27]。根据上述结果可认为母血中的 miRNA 可作为一种血清学标志物对胎儿 CHD 进行初步筛查,具有潜在应用价值,且联合其他血清指标或影像学检查可进一步提升诊断效能。母体循环中绒毛状滋养细胞产生胎盘 miRNA,含有 miRNA 的囊泡或微泡被释放进入血流^[28]。当胎儿出现异常,胎盘 miRNA 则会异常表达,进入孕妇血液循环中并被检出,因此可作为检测潜在妊娠相关疾病的生物标志物。

3.2.3 DNA 甲基化: DNA 序列上以 S-腺苷甲硫氨酸为甲基供体,在相关酶的催化作用下,特定碱基通过共价键结合获得甲基基团修饰的过程即为 DNA 甲基化。作为 T-box 转录因子家族的主要成员,T-box 转录因子 5(T-box transcription factor 5, TBX5) 在心脏发育的各个阶段发挥不同作用,与心肌细胞成熟相关基因转录、维持心肌细胞成熟、心脏传导系统形成密切相关^[29]。Kathiriya 等^[30]通过网络分析发现,TBX5 蛋白是心房和心室细胞中一个普遍的基因调控网络(GRN)组分,成功揭示了 TBX5 基因是连接 ASD 与心房颤动(AF)的关键分子环节,并证明其作用机制与维持心房心肌细胞的正常发育密切相关。但目前关于其在儿童 CHD 中的作用仍有待进一步验证。

Notch4 是 Notch 信号通路的受体之一,在心内膜垫发育中发挥重要作用。有研究结果显示 TOF 亚型患者的 Notch4 启动子中 CpG 位点 2 甲基化水平显著升高,且高甲基化状态对该基因的转录可产生抑制作用^[31]。因此,可将该启动子 CpG 位点 2 的甲基化水平作为检测 CHD 的辅助指标。载脂蛋白 B(apolipoprotein B, ApoB) 与心钠素(atrial natriuretic factor, ANF) 基因的启动子区可被 NR2F2 基因激活,还可与 GATA4 基因作用对心血管系统的发育造成影响^[32]。有研究对患有 CHD 的新生儿进行甲基化分析,结果显示患儿相关基因的启动子区为高甲基化状态^[33]。张乐乐等^[34]的研究对血清中 3'端 2'-O-甲基化(2'-O-methylation, 2'Ome) 修饰的微小 RNA-486-5p(miR-486-5p) 水平与 CHD 的关系进行分析,结果显示 CHD 患者血清 2'Ome-miR-486-5p 水平较高,可作为 CHD 患者辅助诊断的生物标志物。再次证明 DNA 的甲基化与 CHD 存在密切关联,或可作为新兴的诊断生物标志物应用于临床。但目前关于 DNA 甲基化在 CHD 患儿诊断中的相关研究仍处于起步阶段,后续有望进一步开展研究进行深入分析。

3.3 蛋白质组学中的生物标志物 探究一种细胞或一种生物表达所有蛋白质(蛋白质结构、蛋白质之间相互作用、蛋白质表达数量等)的科学即为蛋白质组学。

3.3.1 血管生成素样蛋白 8(angiotensin-like protein 8, ANGPTL8): ANGPTL8 为一种由脂肪组织与肝脏产生与分泌的分泌性蛋白,介导多种生物学进程,且在心血管疾病中发挥重要作用^[35]。目前关于 ANGPTL8 的研究主要集中于脓毒症、肝癌等疾病的疾病的研究中,关于其与儿童 CHD 关系的研究较少^[36-37]。2024 年宋筱玉等^[38]首次对 CHD 胎儿血清中的 ANGPTL8 表达进行检测,结果表明 ANGPTL8 可能通过介导脂质代谢、炎症反应等过程对胎儿 CHD 的发生产生促进作用,进

一步对 ANGPTL8 在胎儿 CHD 中的诊断效能进行分析,结果显示其诊断胎儿 CHD 的 AUC 为 0.835(95%CI 0.756~0.897),表明 ANGPTL8 在胎儿 CHD 中具有一定的诊断潜能。但由于该研究为小样本研究、样本来源较为单一,且未对 ANGPTL8 在胎儿 CHD 中的具体作用机制进行分析,仍有待进一步探究。后续有望通过增加样本量、采用多中心研究等方式及对 ANGPTL8 在胎儿 CHD 中的作用机制做进一步分析。

3.3.2 心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn): cTn 为心肌特异性结构蛋白,包括 cTnT 与 cTnI 两种类型。cTnT 为判断心肌损伤的指标之一,在多种心血管疾病的诊断中具有良好的应用价值^[39]。有研究对其诊断儿童 CHD 的效能进行分析,结果显示 AUC 为 0.745(95%CI 0.564~0.914),敏感度、特异度分别为 0.900、0.733,表明其在儿童 CHD 中具有一定的诊断效能,进一步联合影像学检查及其他血清指标后,诊断效能提升^[40]。另有研究将其与 BNP 联合对儿童 CHD 合并肺炎心力衰竭进行诊断,结果显示联合后的诊断效能获得显著提升,表明 cTnT 在 CHD 合并其他疾病中同样具有一定的诊断效能。当 CHD 发生后,心脏容量过载导致大量 cTn 释放入血,cTnT、cTnI 水平上升。但有研究发现,cTn 水平变化受到肾功能(肾功能不全对 cTn 的清除速度造成影响)、心肌损伤(心肌损伤诱导免疫系统产生抗体)的干扰进而导致检测的 cTn 水平比实际更低,因此单一使用 cTn 进行诊断存在一定局限性^[41-42]。

3.3.3 乳铁蛋白(lactoferrin, LF): LF 为转铁蛋白家族成员,是一种多功能糖蛋白。有研究采用蛋白印迹法和串联质谱标签(tandem mass tags, TMT) 蛋白定量法对 VSD 患者中的蛋白质表达进行检测,结果显示与健康人群比较,VSD 患者的 LF 水平显著下降,分析可能与 VSD 的发生相关^[43]。LF 通过对相关级联途径产生刺激作用,调节血栓素 A2(thromboxane A2, TXA2) 与前列环素(prostaglandin I2, PGI2) 的表达,诱导内皮细胞迁移、活化与增殖,对心血管内皮细胞产生保护作用^[44]。但其作用机制仍有待进一步分析。

4 多谱系儿童心脏病的诊断生物标志物

4.1 心肌炎 暴发性心肌炎(fulminant myocarditis, FM) 为心肌炎中的独特类型,特别在新型冠状病毒感染疫情暴发后的一段时间相关急性心肌炎患儿会出现 FM^[45]。FM 发生后患儿临床表现为恶性心律失常、血流动力学障碍、心力衰竭等。对 FM 进行早期诊断有利于疗效的提升以及预后情况的改善。

4.1.1 常规血液指标: 当 FM 患儿处于急性反应期时,C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR) 水平升高,且存在更严重的循环功能恶化,但当两者水平正常时也不能排除心肌炎的可能。既往有研究显示,在嗜酸性心肌炎患儿中,外周嗜酸性粒细胞计数升高且与预后存在密切关联^[46]。

4.1.2 心肌标志物: cTnT、cTnI 均为常见的心肌标志物,有研究结果显示患者出院 30 d 后 cTnI 的正常化延迟,可能预示着 FM 患者长期的心脏功能恶化和结构重塑^[47]。但相关研究指出,cTnT、cTnI 水平的升高无法完全排除心肌炎,因此现阶段临床仍需探究更为有效可靠的标志物对 FM 进行诊断^[48]。另有研

究对淀粉样蛋白 A (serum amyloid A ,SAA)、cTnI 及正五聚体蛋白-3 (pentraxin-3 ,PTX-3) 在病毒性心肌炎患儿中的诊断效能进行分析 结果显示 3 项指标中以 cTnI 的诊断效能最佳(AUC 为 0.864 ,95%CI 0.800~0.928) ,且联合后诊断效能得到进一步提升(AUC 为 0.948 ,95%CI 0.908~0.987) ,表明 cTnI 联合其他指标可有效提升对心肌炎的诊断效能^[49]。

4.2 心律失常 心律失常在儿童中的发病率虽然不如 CHD 及心肌炎 ,但其潜在的心源性猝死风险仍需予以重视。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor 23 ,FGF23) 为成纤维细胞生长因子家族成员 ,由破骨细胞及成骨细胞分泌并进入血液中。既往多将其应用于慢性肾脏疾病的评估中 ,后续有研究逐渐发现其通过介导血管功能障碍、钙磷代谢等对心血管疾病的发生发展起到促进作用^[50]。心房颤动为临床最常见的心律失常类型 ,一项研究对 FGF23 在心房颤动中的作用机制进行分析 ,结果显示 FGF23 通过 mTOR 通路对心肌细胞的凋亡产生促进作用进而导致心房颤动的发生^[51]。但目前关于该指标在儿童心律失常中的相关研究较少 ,后续仍需大量研究进行分析与验证。

4.3 心力衰竭 心力衰竭是因多种原因导致的心脏结构异常 ,引起心室功能障碍 ,心输出量未能满足机体需求 ,对患儿循环系统及心脏造成不良影响。

4.3.1 传统标志物: BNP、NT-proBNP、cTn 为诊断心力衰竭的传统标志物 既往有研究将 NT-proBNP 与 cTnT 联合对心力衰竭患儿进行诊断 结果显示两种指标联合的效能(敏感度、特异度分别为 0.818、0.946) 显著优于单一 cTnT 的诊断效能^[52]。

4.3.2 新型标志物: 半乳糖凝集素 3 具有诱导胶原沉淀以及成纤维细胞增殖的作用 ,可对心脏功能造成影响。既往有研究对该指标在心力衰竭中的诊断效能进行分析 ,结果显示当半乳糖凝集素 3>10.4 μg/L 时 ,其对于 CHD 患儿心力衰竭具有良好的诊断效能^[53]。国外一项研究也证实半乳糖凝集素 3 在预测 CHD 患者心力衰竭中具有潜在价值^[54]。但其效能仍有待进一步探究。

5 总结与展望

目前儿童 CHD 的诊断生物标志物已经从单一指标逐渐向多组学、多维度整合的方向发展。除传统的影像学检查及生物标志物外 ,多种新型标志物在心力衰竭、心肌重构等方面的价值日渐显现 ,表观遗传学、蛋白组学从基因与蛋白表达方面也提供了全新的视角。但目前该领域的研究仍面临许多挑战 ,如相关研究较少、样本量小 ,缺乏大量的多中心前瞻性研究对结果进行分析与验证; 其次 ,目前相关标志物的检测并未达到统一标准 ,多项指标的联合检测仍有待进一步考察; 最后 ,对于儿童 CHD 年龄特异性参考区间未得到统一。未来有望通过开展前瞻性、大样本、多中心队列研究 ,将新型采样技术与现有技术相结合制定统一的指标检测标准等方式对相关生物标志物在儿童 CHD 诊断中的应用做进一步分析。

参考文献

[1] Zhao L ,Chen L ,Yang T , et al. Birth prevalence of congenital heart disease in China , 1980-2019: A systematic review and meta-analysis

of 617 studies [J]. Eur J Epidemiol , 2020 ,35(7) : 631-642. DOI: 10.1007/s10654-020-00653-0.

[2] 国家心血管病中心 ,中国心血管健康与疾病报告编写组.中国心血管健康与疾病报告 2024 概要 [J]. 中国循环杂志 ,2025 ,40(6) : 521-559. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2025.06.001.

[3] Zhao QM ,Liu F ,Wu L , et al. Prevalence of congenital heart disease at live birth in China [J]. J Pediatr ,2019 ,204: 53-58. DOI: 10.1016/j.jpeds.2018.08.040.

[4] Zhang Y ,Wang J ,Zhao J , et al. Current status and challenges in prenatal and neonatal screening , diagnosis , and management of congenital heart disease in China [J]. Lancet Child Adolesc Health , 2023 ,7(7) : 479-489. DOI: 10.1016/S2352-4642(23) 00051-2.

[5] Oster ME ,Pinto NM ,Pramanik AK , et al. Newborn screening for critical congenital heart disease: A new algorithm and other updated recommendations: Clinical report [J]. Pediatrics , 2025 ,155(1) : e2024069667. DOI: 10.1542/peds.2024-069667.

[6] 中华人民共和国卫生部.中国出生缺陷防治报告(2012) [EB/OL] (2012-09-12) [2025-02-19]. http: //www. gov. cn/gzdt/2012-09/12/content_2223373.htm.

[7] 胡晓静 ,王春宇. 新生儿先天性心脏病筛查技术的现状及智能化发展趋势 [J]. 复旦学报: 医学版 ,2022 ,49(1) : 107-113. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8467.2022.01.015.

[8] 国家卫生健康委员会.中国卫生健康统计年鉴-2024 [M]. 北京: 中国协和医科大学出版社 ,2025: 151.

[9] Sherzad AG ,Zalmai AS ,Zafarzar I , et al. Assessing the frequency of congenital heart diseases among children in Eastern Afghanistan [J]. Pediatric Health Med Ther , 2024 ,15: 299-309. DOI: 10.2147/PHMT.S481934.

[10] 潘璐璐 ,叶炯 ,周玉润 ,等. 2020 年至 2024 年温州市新生儿先天性心脏病筛查及随访情况分析 [J]. 温州医科大学学报 ,2025 ,55(10) : 826-831. DOI: 10.3969/j.issn.2095-9400.2025.10.007.

[11] Ammar LA ,Massoud GP ,Chidiac C , et al. BNP and NT-proBNP as prognostic biomarkers for the prediction of adverse outcomes in HFpEF patients: A systematic review and meta-analysis [J]. Heart Fail Rev ,2025 ,30(1) : 45-54. DOI: 10.1007/s10741-024-10442-6.

[12] Xu W ,Tao H ,Hu D , et al. Serum BNP level expression in pediatric patients with ventricular septal defects and its relation with cardiac function and heart failure [J]. Minerva Pediatr (Torino) , 2022 ,74(2) : 132-135. DOI: 10.23736/S2724-5276.16.04786-1.

[13] 刘一炫 ,赵雅红 ,谢富兰 ,等. 先天性心脏病患儿 N 末端前脑利钠肽的变化及临床意义 [J]. 心肺血管病杂志 ,2018 ,37(12) : 1070-1073. DOI: 10.3969/j.issn.1007-5062.2018.12.009.

[14] Yin J ,Wang Q ,Xu S , et al. The clinical value of α-hydroxybutyrate dehydrogenase , cardiac troponin I , and B-type natriuretic peptide in perioperative diagnosis of heart failure in children with congenital heart disease [J]. Front Pediatr ,2025 ,13: 1502439. DOI: 10.3389/fped.2025.1502439.

[15] Shen H ,He Q ,Shao X , et al. Predictive value of NT-proBNP and hs-TnT for outcomes after pediatric congenital cardiac surgery [J]. Int J Surg ,2024 ,110(6) : 3365-3372. DOI: 10.1097/JS9.0000000000001311.

[16] 周雅娟 ,殷勇 ,纪凤娟 ,等. NT-proBNP、CK-MB、cTNI 对先天性心脏病合并肺炎患儿心力衰竭的诊断界值及心脏手术后结局的

- 预测价值 [J]. 医学综述 ,2018 ,24(11) : 2264-2269. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2084.2018.11.037.
- [17] Mannarino S , Calcatera V , Puricelli F , et al. The role of miRNA expression in congenital heart disease: Insights into the mechanisms and biomarker potential [J]. Children (Basel) , 2025 ,12(5) : 611. DOI: 10.3390/children12050611.
- [18] Siregar FM , Hartopo AB , Haryana SM. Recent progress in the roles of microRNAs in pulmonary arterial hypertension associated with congenital heart disease [J]. Narra J , 2024 ,4(1) : e579. DOI: 10.52225/narra.v4i1.579.
- [19] Tabrizi F , Khatami M , Heidari MM , et al. Novel and deleterious nucleotide variations in the HAND1 gene probably affect miRNA target sites and protein function in pediatric patients with congenital heart disease [J]. Mol Biol Rep , 2024 ,51(1) : 468. DOI: 10.1007/s11033-024-09410-y.
- [20] 杨微微 ,任晨春 ,常颖 ,等. miRNA 表达谱在产前诊断胎儿先天性心脏病中的研究 [J]. 国际妇产科学杂志 ,2024 ,51(3) : 342-346. DOI: 10.12280/gjfkx.20230802.
- [21] Collado A , Jin H , Pernow J , et al. MicroRNA: A mediator of diet-induced cardiovascular protection [J]. Curr Opin Pharmacol , 2021 ,60: 183-192. DOI: 10.1016/j.coph.2021.07.022.
- [22] Wronska A. The role of microRNA in the development , diagnosis , and treatment of cardiovascular disease: Recent developments [J]. J Pharmacol Exp Ther , 2023 ,384(1) : 123-132. DOI: 10.1124/jpet.121.001152.
- [23] González-Moyotl N , Huesca-Gómez C , Torres-Paz YE , et al. Paediatric congenital heart disease is associated with plasma miRNAs [J]. Pediatr Res , 2024 ,96(5) : 1220-1227. DOI: 10.1038/s41390-024-03230-3.
- [24] 杨微微 ,任晨春 ,常颖 ,等. miRNA 表达谱在产前诊断胎儿先天性心脏病中的研究 [J]. 国际妇产科学杂志 ,2024 ,51(3) : 342-346. DOI: 10.12280/gjfkx.20230802.
- [25] 顾卉 ,陈骊珠 ,薛佳 ,等. 先天性心脏病胎儿母体血清中的 miRNA 表达谱及其诊断意义 [J]. 发育医学电子杂志 ,2019 ,7(1) : 32-37. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5340.2019.01.008.
- [26] Xi Y , Lu E , Ruan X , et al. Potential candidate maternal serum miRNAs for the diagnosis of fetal congenital heart disease [J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand) , 2024 ,70(8) : 121-128. DOI: 10.14715/cmb/2024.70.8.16.
- [27] 白子彤 ,朱毓. 产前超声联合血清 miR-148b、miR-375 检测在胎儿先天性心脏病诊断中的应用价值 [J]. 河北医药 ,2024 ,46(15) : 2308-2311. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2024.15.014.
- [28] Hu L , Wei J , Zhang Y , et al. ANGPTL8 is a negative regulator in pathological cardiac hypertrophy [J]. Cell Death Dis , 2022 ,13(7) : 621. DOI: 10.1038/s41419-022-05029-8.
- [29] Rivera-Madera A , Pena-Martínez EG , Messon-Bird JL , et al. Congenital heart disease missense mutations in the TBX5 DNA-binding domain alter thermal stability and DNA-binding affinity [J]. G3 (Bethesda) , 2025 ,15(10) : jkaf174. DOI: 10.1093/g3journal/jkaf174.
- [30] Kathiriyai IS , Rao KS , Clark AP , et al. Reduced TBX5 dosage undermines developmental control of atrial cardiomyocyte identity in a model of human atrial disease [J]. Development , 2026 ,153(2) : dev205173. DOI: 10.1242/dev.205173.
- [31] Zhu Y , Ye M , Xu H , et al. Methylation status of CpG sites in the NOTCH4 promoter region regulates NOTCH4 expression in patients with tetralogy of Fallot [J]. Mol Med Rep , 2020 ,22(5) : 4412-4422. DOI: 10.3892/mmr.2020.11535.
- [32] Wang J , Abhinav P , Xu YJ , et al. NR2F2 loss-of-function mutation is responsible for congenital bicuspid aortic valve [J]. Int J Mol Med , 2019 ,43(4) : 1839-1846. DOI: 10.3892/ijmm.2019.4087.
- [33] Lyu G , Zhang C , Ling T , et al. Genome and epigenome analysis of monozygotic twins discordant for congenital heart disease [J]. BMC Genomics , 2018 ,19(1) : 428. DOI: 10.1186/s12864-018-4814-7.
- [34] 张乐乐 ,吴嘉 ,王成 ,等. 血清 3'端 2'-O-甲基化修饰的 miR-486-5p 诊断冠心病的临床价值 [J]. 中华检验医学杂志 ,2024 ,47(7) : 798-805. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20231009-00192.
- [35] 于艳华 ,谢文瑞. 冠心病患者 NLR 及 BMP4、ANGPTL8 水平检测的临床意义 [J]. 检验医学与临床 ,2022 ,19(14) : 1961-1965. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.021.
- [36] Zheng J , Liu J , Hong BS , et al. Circulating betatrophin/ANGPTL8 levels correlate with body fat distribution in individuals with normal glucose tolerance but not those with glucose disorders [J]. BMC Endocr Disord , 2020 ,20(1) : 51. DOI: 10.1186/s12902-020-0531-8.
- [37] Xu J , Li L , Shi P , et al. The crucial roles of Bmi-1 in cancer: Implications in pathogenesis , metastasis , drug resistance , and targeted therapies [J]. Int J Mol Sci , 2022 ,23(15) : 8231. DOI: 10.3390/ijms23158231.
- [38] 宋筱玉 ,颜丽 ,唐中锋 ,等. 母体血清 GDF-15、ANGPTL8 对胎儿先天性心脏病产前诊断的临床意义 [J]. 疑难病杂志 ,2024 ,23(8) : 967-970 ,975. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.08.014.
- [39] 王栋 ,秦艳妮 ,景芳丽. cTnT、cTnI、BNP 及 LVEF 联合检测对先天性心脏病并发肺炎心力衰竭患儿的诊疗价值 [J]. 海南医学 , 2019 ,30(15) : 1972-1974. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2019.15.021.
- [40] 陈焯昕 ,高慧 ,孟晴晴. 多层螺旋 CT、心脏超声联合血清 DGCR8、cTnT 在诊断患儿先天性心脏病中的应用 [J]. 影像科学与光化学 , 2022 ,40(4) : 937-941. DOI: 10.7517/issn.1674-0475.220311.
- [41] Christmann M , Wipf A , Ave H , et al. Risk factor analysis for a complicated postoperative course after neonatal arterial switch operation: The role of troponin T [J]. Congenit Heart Dis , 2018 ,13(4) : 594-601. DOI: 10.1111/chd.12615.
- [42] Christmann M , Valsangiacomo Buchel ER , Dave H , et al. Prognostic value of troponin in infants with hypoplastic left heart syndrome between Stage I and II of palliation [J]. Ann Pediatr Cardiol , 2018 ,11(1) : 56-59. DOI: 10.4103/apc.APC_113_17.
- [43] Li S , Jin Y , Tang P , et al. Maternal serum-derived exosomal lactoferrin as a marker in detecting and predicting ventricular septal defect in fetuses [J]. Exp Biol Med (Maywood) , 2022 ,247(6) : 488-497. DOI: 10.1177/15353702211060517.
- [44] Li H , Wang Y , Yang H , et al. Lactoferrin induces the synthesis of vitamin B6 and protects HUVEC functions by activating PDXP and the PI3K/AKT/ERK1/2 pathway [J]. Int J Mol Sci , 2019 ,20(3) : 587. DOI: 10.3390/ijms20030587.
- [45] Ammirati E , Cipriani M , Moro C , et al. Clinical presentation and

- outcome in a contemporary cohort of patients with acute myocarditis: Multicenter lombardy registry [J]. *Circulation* , 2018 ,138 (11) : 1088-1099. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035319.
- [46] Ammirati E ,Conti N ,Palazzini M ,et al. Fulminant myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination [J]. *Curr Cardiol Rep* , 2024 ,26(3) : 97-112. DOI: 10.1007/s11886-024-02021-w.
- [47] Cui G ,Nie J ,Li H ,et al. The clinicopathologic features of fulminant myocarditis [J]. *J Adv Res* ,2026 ,81: 945-953. DOI: 10.1016/j.jare.2025.06.040.
- [48] Ji M ,Jiang L ,Zhang Z ,et al. Novel insights into short-term troponin remeasurement and long-term cardiac function and structure following fulminant myocarditis [J]. *Int J Cardiol Heart Vasc* , 2025 ,60: 101759. DOI: 10.1016/j.ijcha.2025.101759.
- [49] 李涛,黄宗宣,张娣,等.血清 SAA 及 PTX-3 和肌钙蛋白在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值 [J]. *中华医院感染学杂志* ,2022 ,32(18) : 2860-2864. DOI: 10.11816/en.ni.2022-212844.
- [50] 陈晶晶,冯高科,易欣,等.成纤维细胞生长因子 FGF23 与心房颤动 [J]. *中国心血管病研究* ,2018 ,16(7) : 577-580. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5301.2018.07.001.
- [51] 秦桃. FGF23 通过 mTOR 信号通路促进心房颤动易感性的机制研究 [D]. 南昌: 南昌大学医学部 ,2021.
- [52] 孟斌,王伟,杨晨. 氨基末端脑钠肽前体和心肌肌钙蛋白 T 联合检测诊断小儿肺炎合并心力衰竭的应用价值 [J]. *中国实用医药* ,2021 ,16(29) : 89-91. DOI: 10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.29.033.
- [53] Salen N ,Khttab A ,Rizk M ,et al. Value of Galectin-3 assay in children with heart failure secondary to congenital heart diseases: A prospective study [J]. *BMC Pediatr* ,2020 ,20(1) : 537. DOI: 10.1186/s12887-020-02427-9.
- [54] Fagarasan A ,Sasaran M ,Gozar L ,et al. The role of galectin-3 in predicting congenital heart disease outcome: A review of the literature [J]. *Int J Mol Sci* , 2023 ,24 (13) : 10511. DOI: 10.3390/ijms241310511.
- (收稿日期: 2026-03-25)
-
- (上接 762 页)
- [53] Bui TV ,You A ,Kalantar SS ,et al. Leptin and adiponectin as uremic adipokines: Associations with survival in a prospective hemodialysis cohort [J]. *Toxins (Basel)* ,2025 ,17(11) : 525. DOI: 10.3390/toxins17110525.
- [54] Wani ZA ,Ahmed S ,Saleh A ,et al. Biomarkers in diabetic nephropathy: A comprehensive review of their role in early detection and disease progression monitoring [J]. *Diabetic Res Clin Pract* ,2025 ,226: 112292. DOI: 10.1016/j.diabres.2025.112292.
- [55] Song Y ,Ye L ,Zhou H ,et al. Macrophages at the core: Metabolic shifts and renal cell cross-talk as key mediators in diabetic nephropathy [J]. *Biochem Pharmacol* ,2026 ,7(1) : 41802681. DOI: 10.1016/j.bcp.2026.117869.
- [56] Martín-Carro B ,Martín-Virgala J ,Fernández-Villabril S ,et al. Role of Klotho and AGE/RAGE-Wnt/ β -catenin signalling pathway on the development of cardiac and renal fibrosis in diabetic [J]. *Int J Mol Sci* ,2023 ,24(6) : 5241. DOI: 10.3390/ijms24065241.
- [57] Altman J ,Bai S ,Purohit S ,et al. A candidate panel of eight urinary proteins shows potential of early diagnosis and risk assessment for diabetic kidney disease in type 1 diabetic [J]. *J Proteomics* ,2024 ,300 (Suppl. 5) : 105167. DOI: 10.1016/j.jprot.2024.105167.
- [58] Wu J ,Yin T ,Zhang Z ,et al. Multi-Omics discovery and clinical validation of IGFBP2 ,B2M ,and CST3 as a serum biomarker panel for diabetic kidney disease progression [J]. *Gene* ,2026 ,978: 149858. DOI: 10.1016/j.gene.2025.149858.
- [59] Vlad CE ,Foia L ,Pavel-Tanasa M ,et al. Evaluation of cardiovascular events and progression to end-stage renal disease in patients with dyslipidemia and chronic kidney disease from the North-Eastern area of Romania [J]. *Int Urol Nephrol* ,2022 ,54(3) : 647-659. DOI: 10.1007/s11255-021-02919-2.
- [60] Wei J ,Zeng X ,Ji K ,et al. Empagliflozin alleviates renal inflammation in Sprague Dawley diabetic rats by inhibiting TLR4/NF- κ B pathway and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Springer Science and Business Media LLC* ,2024 ,13 (1) : 1-20. DOI: 10.21203/rs.3.rs-4749865/v1.
- [61] Felix N ,Gauza MM ,Bittar V ,et al. Cardiovascular and kidney outcomes of glucagon-like peptide 1 receptor agonist therapy in type 2 diabetic mellitus and chronic kidney disease: A systematic review and Meta-analysis [J]. *Cardiorenal Med* ,2025 ,15(1) : 98-107. DOI: 10.1159/000543149.
- [62] 邢建东,姚艳琴,王静茹,等. 度拉糖肽联合达格列净对早期糖尿病肾病尿蛋白排泄率及血清炎症因子的影响 [J]. *疑难病杂志* ,2022 ,21(11) : 1158-1162 ,1168. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.11.008.
- [63] 李坤,赵维丽,张培,等. 尿 KIM-1、TG/Cys C 和尿 ACR 在糖尿病早期肾损伤诊断中的应用价值 [J]. *临床误诊误治* ,2024 ,37 (21) : 28-34. DOI: 10.3969/j.issn.1002-3429.2024.21.007.
- (收稿日期: 2026-03-27)