



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.023

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.12.023

· 继续教育园地 ·

脓毒症心肌病潜在生物标志物的研究进展

李兴鸿 谢兴宇

[摘要] 脓毒症心肌病(SCM)是由脓毒症引起心脏整体的、与缺血性损伤无关的可逆性心功能障碍,是脓毒症患者最常见的临床并发症之一。SCM 的发病机制尚不明确,早期诊断对其治疗十分关键,但目前对 SCM 的诊断缺乏统一标准,而传统生物标志物预测 SCM 的作用有限,本文主要对 SCM 潜在生物标志物的研究进展进行综述。

[关键词] 脓毒症心肌病; 心型脂肪酸结合蛋白; 乳铁蛋白; 高迁移率族蛋白 B1; 分化抗原 15

[中图分类号] R541.6

[文献标识码] A

脓毒症心肌病(SCM)是脓毒症时并发的急性可逆性心功能障碍,其发病机制可能涉及细胞凋亡、线粒体功能障碍、细胞

作者单位:550004 贵阳,贵州医科大学(李兴鸿);贵州医科大学附属医院急诊科(谢兴宇)

通讯作者:谢兴宇, E-mail: gzykdx18@163.com

的发病机制及治疗中的作用,研究出疗效好且不良反应小的补铁方案对改变上述情况至关重要。

参 考 文 献

- [1] 陆世珉,魏舒纯,董卫国. 具核梭杆菌与炎症性肠病相关性的研究进展[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(4): 217-219.
- [2] Mahalhal A, Burkitt MD, Duckworth CA, et al. Long-Term Iron Deficiency and Dietary Iron Excess Exacerbate Acute Dextran Sodium Sulphate-Induced Colitis and Are Associated with Significant Dysbiosis[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(7): 3646.
- [3] 谢焕,曾东风,陈东风,等. 炎症性肠病相关血液系统损害的研究进展[J]. 中华炎症性肠病杂志, 2021, 5(2): 174-177.
- [4] 邵华,李华军,刘卉萍,等. 缺铁性贫血中肠道菌群作用的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2020, 32(11): 1354-1358.
- [5] Lee T, Clavel T, Smirnov K, et al. Oral versus intravenous iron replacement therapy distinctly alters the gut microbiota and metabolome in patients with IBD[J]. Gut, 2017, 66(5): 863-871.
- [6] Kumar A, Brookes MJ. Iron Therapy in Inflammatory Bowel Disease[J]. Nutrients, 2020, 12(11): 3478.
- [7] Mahadea D, Adamczewska E, Ratajczak AE, et al. Iron Deficiency Anemia in Inflammatory Bowel Diseases-A Narrative Review[J]. Nutrients, 2021, 13(11): 4008.
- [8] Wozniak M, Baranska M, Malecka-Panas E, et al. The prevalence, characteristics, and determinants of anaemia in newly diagnosed patients with inflammatory bowel disease[J]. Prz Gastroenterol, 2019, 14(1): 39-47.
- [9] Niepel D, Klag T, Malek NP, et al. Practical guidance for the management of iron deficiency in patients with inflammatory bowel disease[J]. Therap Adv Gastroenterol, 2018, 11: 1756284818769074.
- [10] Goodman WA, Erkkila IP, Pizarro TT. Sex matters: impact on pathogenesis, presentation and treatment of inflammatory bowel disease[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(12): 740-754.
- [11] Filmann N, Rey J, Schneeweiss S, et al. Prevalence of anemia in inflammatory bowel diseases in european countries: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. Inflamm Bowel Dis, 2014, 20(5): 936-945.
- [12] Bengi G, Keyvan H, Durmaz SB, et al. Frequency, types, and treatment of anemia in Turkish patients with inflammatory bowel disease[J].

内钙转运蛋白调节异常、Toll 样受体(TLR)介导的炎症反应等^[1-3]。由于 SCM 目前缺乏统一的诊断标准,临床医师通常根据一些生物标志物作出经验性诊断。传统生物标志物肌红蛋白(Mb)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)、超敏肌钙蛋白 T(hs-cTnT)、脑钠肽(BNP)、氨基末端脑钠肽前体(NT-proBNP)等对诊断及预测 SCM 具有一定意义^[4-5],但其敏感度及特异度均不高,临床

World J Gastroenterol, 2018, 24(36): 4186-4196.

- [13] Werner T, Wagner SJ, Martinez I, et al. Depletion of luminal iron alters the gut microbiota and prevents Crohn's disease-like ileitis[J]. Gut, 2011, 60(3): 325-333.
- [14] Muleviciene A, D'Amico F, Turroni S, et al. Iron deficiency anemia-related gut microbiota dysbiosis in infants and young children: A pilot study[J]. Acta Microbiol Immunol Hung, 2018, 65(4): 551-564.
- [15] 冯焱,闫丽欢,冯江浩,等. 膳食纤维与短链脂肪酸对肠道微生物以及宿主健康的影响[J]. 粮食与饲料工业, 2021(4): 37-41.
- [16] Dostal A, Lacroix C, Bircher L, et al. Iron Modulates Butyrate Production by a Child Gut Microbiota In Vitro[J]. mBio, 2015, 6(6): e1415-e1453.
- [17] Jaworska K, Ludwiczak M, Murawska E, et al. The Regulator OmpR in Yersinia enterocolitica Participates in Iron Homeostasis by Modulating Fur Level and Affecting the Expression of Genes Involved in Iron Uptake[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(3): 1475.
- [18] Neilands JB. Siderophores: structure and function of microbial iron transport compounds[J]. J Biol Chem, 1995, 270(45): 26723-26726.
- [19] Reddy BS, Pleasants JR, Westmann BS. Effect of intestinal microflora on iron and zinc metabolism, and on activities of metalloenzymes in rats[J]. J Nutr, 1972, 102(1): 101-107.
- [20] Dignass AU, Gasche C, Bettenworth D, et al. European consensus on the diagnosis and management of iron deficiency and anaemia in inflammatory bowel diseases[J]. J Crohns Colitis, 2015, 9(3): 211-222.
- [21] Bhandari S, Pereira D, Chappell HF, et al. Intravenous Irons: From Basic Science to Clinical Practice[J]. Pharmaceuticals (Basel), 2018, 11(3): 82.
- [22] De Silva AD, Mylonaki M, Rampton DS. Oral iron therapy in inflammatory bowel disease: usage, tolerance, and efficacy[J]. Inflamm Bowel Dis, 2003, 9(5): 316-320.
- [23] 王征,常慧,刘秋霞,等. 小剂量铁剂联合益生菌治疗缺铁性贫血的疗效分析[J]. 当代医学, 2021, 27(31): 63-65.
- [24] Zhao N, Liu JM, Yang FE, et al. A Novel Mediation Strategy of DSS-Induced Colitis in Mice Based on an Iron-Enriched Probiotic and In Vivo Bioluminescence Tracing[J]. J Agric Food Chem, 2020, 68(43): 12028-12038.

(收稿日期: 2021-12-21)

(本文编辑: 李昊阳)

价值有限。因此,各种新型生物标志物不断涌现。本文旨在探讨 SCM 潜在生物标志物的研究进展。

一、脂肪酸结合蛋白(FABP)

FABP 是一系列脂质伴侣蛋白,其中心型 FABP(H-FABP)特异性表达于心肌细胞内,主要作用是结合脂肪酸并调节其细胞内的新陈代谢^[6]。正常情况下 H-FABP 几乎不存在于外周血液中,当心肌细胞处于缺血、缺氧状态,需动员脂肪酸供能时,心肌细胞内 H-FABP 水平升高,H-FABP 在心肌损伤早期释放入血液,因此可作为心肌损伤的一种新型标志物^[7]。

Karthik 等^[8]的研究结果显示,H-FABP 在心肌梗死早期(心肌梗死发生时间 < 6 h)的敏感度优于肌钙蛋白(cTn)、Mb 及 CK-MB,且预后价值较 cTn 更高,被证实是早期诊断急性心肌梗死的良好生物标志物。齐洪娜等^[9]的临床研究进一步证实 H-FABP 水平与心肌损伤密切相关,H-FABP 对脓毒症患者 28 天病死率的预测能力优于 NT-proBNP 及急性生理与慢性健康状况评分(APACHE II 评分);同时 H-FABP 还可评估脓毒症心肌损伤患者的药物治疗效果,对早期指导临床用药具有一定价值。有研究报道血清 H-FABP 水平测量可被用于间接评估心脏微小 RNA(miRNA, miR)-1 活性,miR-1 是心脏中表达丰度最高的 miRNA,特异表达于心肌细胞,与心肌肥厚密切相关,且 miRNA 可抑制 miR-92a-3p 的靶点如脂肪酸结合蛋白 3(FABP3)和脂肪酸结合蛋白 4(FABP4),进一步增强心肌细胞对脂肪酸的摄取及其线粒体功能,减轻心脏损伤^[10-11]。国内有研究结果表明,入院 6 h 内 H-FABP 诊断 SCM 的受试者工作特征曲线下面积(AUC)为 0.950, cTnI 为 0.817, CK-MB 为 0.750,证实 H-FABP 诊断 SCM 的敏感度优于传统的 CK-MB 和 cTnI^[12]。

二、乳铁蛋白(LF)

LF 为嗜酸性粒细胞、巨噬细胞及中性粒细胞对感染产生的球形糖蛋白。LF 具有广谱抗微生物活性、免疫调节、维持体内铁平衡、抗癌、抗氧化活性、防止促炎途径激活脓毒症的发生和组织损伤、延缓中性粒细胞凋亡及有助于组织再生的作用^[13]。脓毒症时病原微生物侵袭宿主引起炎症反应失调,进一步引起心肌功能障碍,心脏 LF 在维持心脏铁稳态和防止氧化应激中起关键作用^[14]。炎症时由于乳酸和其他有机酸的积累常造成组织的 pH 值降低,使 LF 的亲合力增加,有利于铁转移至 LF 中,LF 通过结合和去除铁以减轻氧化应激反应,防止心肌细胞损伤或死亡;还可通过螯合 Fe³⁺,限制必需营养物质在感染部位的使用,起到抑菌作用。LF 与 TLR4 在脓毒症心肌损伤过程中发挥重要作用,在炎症反应期间,患者体内的天然 LF 水平升高,其通过与细菌细胞壁中的脂多糖(LPS)相互作用,抑制 TLR4 和可溶性分化抗原(CD)14 受体,进而抑制中性粒细胞的活化和促炎细胞因子的释放;LF 还通过破坏细菌结构,增加细胞膜的通透性,最终导致细菌死亡^[15],从而阻止或缓解炎症引起的心肌损伤。

国内外不少研究报道血浆 LF 水平与早产儿脓毒症感染程度存在相关性,并提出肠内补充 LF 可预防早产儿感染。但 Tarnow-Mordi 等^[16]对 5 000 多例婴儿进行 Meta 分析发现,补充

LF 不能改善早产儿脓毒症的死亡率或发病率,但可减少迟发性脓毒症的发生($RR=0.79, 95\% CI 0.71 \sim 0.88, P<0.0001, I^2=58\%$)。LF 作为一种多功能糖蛋白,是诊断多种疾病的敏感生物标志物。Galassi 等^[17]的回顾性研究结果显示,在 SCM 死亡患者中性粒细胞的次级颗粒中可检测到 LF,且其在心肌损伤方面具有较高的敏感度和特异度。

三、高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)

HMGB1 是一种高保守性的 DNA 结合蛋白,生理条件下,细胞内的 HMGB1 通过作用于 DNA 染色质结构,参与 DNA 的复制、转录及修复等相关活动,进而发挥调节细胞凋亡或自噬等平衡作用^[18]。在机体受到炎症刺激时, HMGB1 从细胞核转移到胞浆,甚至释放到细胞外^[19]。在细胞外, HMGB1 作为一种损伤的分子模式,通过与应答细胞表面的各种受体结合,参与炎症、增殖、分化、侵袭及组织再生等多种病理过程^[20]。

胞外的 HMGB1 可与晚期糖基化终产物受体(RAGE)、TLR2 和 TLR4 结合,诱导细胞因子的产生、细胞迁移和(或)组织损伤^[20]。TLR4 通过对 Bcl-2/Bax、Fas/Fas 配体等凋亡基因进行调控从而促进心肌细胞凋亡,加重心肌损伤。TLR4 还可介导信号通路激活核因子(NF)- κ B,增加 IL-1 和肿瘤坏死因子(TNF)- α 等炎症介质的产生及释放从而导致脓毒症心肌损伤^[21]。HMGB1 被部分氧化时可作为一种促炎症细胞因子,进而导致心肌损伤^[22]。Bruton 等^[20]的研究报道,在 18 例老年冠心病患者[其中 10 例为炎症性风湿病(IRD)患者,8 例为非炎症性风湿病患者]的心肌活检标本中,IRD 患者心肌细胞胞浆 HMGB1 表达水平增加,而心肌组织中的 HMGB1 水平低且与非 IRD 患者几乎一致,表明 HMGB1 参与炎症反应时 HMGB1 水平明显升高并释放出胞外。有文献报道,心肌炎患者血浆 HMGB1 水平升高,稳定细胞内 HMGB1 水平、抑制 HMGB1 释放、降低细胞外 HMGB1 水平可显著降低脓毒症患者的死亡率^[23-24]。Honda 等^[25]通过 LPS 诱导脓毒症小鼠模型证实,在体外阻断 HMGB1 信号可减轻动物模型中的心脏炎症反应。Wang 等^[26]研究表明,多巴酚丁胺通过选择性地刺激肾上腺素能 β_1 受体介导的诱导氧酶 1(HO-1),抑制 HMGB1 释放,从而减轻小鼠心肌损伤,提高其存活率。汪德坤等^[27]的临床研究结果也表明,丹参酮 II A 可降低脓毒症大鼠心肌组织 TNF- α 及 HMGB1 的表达水平,进一步证明 HMGB1 可通过促进大鼠心肌细胞凋亡和炎症反应而参与心肌损伤。HMGB1 作为信号通路的关键蛋白,有望成为具有潜力的治疗 SCM 分子靶标。

四、CD15

CD15 是成熟的中性粒细胞表面标记,在正常淋巴细胞中不存在^[28]。中性粒细胞是先天免疫系统中最关键的免疫细胞,在病原微生物侵袭机体时,是人体中至关重要的第一道防御线,因此在炎症反应时其表面的黏附分子 CD15 水平相应增多。

既往已有相关研究报道,脓毒症患者外周血中性粒细胞表面 CD15 表达水平增加^[29],如 Uhel 等^[30]为了阐明在癌症和炎症过程中髓源性抑制细胞(MDSC)可能参与脓毒症诱导的免疫抑制进行临床研究,结果表明,参与 MDSC 抑制功能的基因

S100 钙结合蛋白 A12(S100A12)、S100 钙结合蛋白 A9(S100A9)、基质金属蛋白酶 8(MMP8)及精氨酸酶 1(ARG1) 的表达上调, CD14⁺ 细胞和 CD15⁺ 细胞缺失可导致脓毒症患者的 T 淋巴细胞增殖,而 MDSC 中的 CD14⁺ CD15⁺ 低密度粒细胞/粒细胞在脓毒症患者中扩增,可导致患者免疫功能障碍。另外 Xini 等^[31] 通过对 65 例确诊或疑似革兰阴性菌感染的脓毒症合并器官功能不全患者 CD64/CD15/CD45 绝对计数进行流式细胞术测定分析发现,早期(前 24 小时)CD64/CD15/CD45 绝对计数 < 0.002 5/L 患者死亡的相对危险度为 7.44,可作为预测脓毒症预后的有用指标。有研究证明 CD15 水平与心血管损伤有关。张晗等^[32] 的研究纳入川崎病(KD)患儿 100 例,其中 20 例合并冠状动脉损害,冠状动脉损害组外周血 CD15⁺ 淋巴细胞百分比比较无冠状动脉损害组明显升高($P < 0.0001$),是早期预测 KD 发生冠状动脉损伤的有效指标。不仅如此, Galassi 等^[17] 回顾 2007~2015 年以脓毒症为主要死亡原因患者进行尸检的研究结果表明,LF 和 CD15 可作为脓毒症心肌损伤的特异性标志,且 CD15 的特异度较 LF 更高。未来希望能通过监测 CD15 的变化了解 SCM 患者是否处于免疫抑制状态,从而进行早期识别、干预。

五、总结

近年来,除上述生物标志物被证明与 SCM 有关,还有研究报道其他生物标志物如淀粉样蛋白、肝素结合蛋白、髓过氧化物酶、微小 RNA、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白等与脓毒症心肌损伤的发展密切相关。动态监测脓毒症状态下多种心肌标志物的变化,并结合心电图、心脏超声等其他相关检查更有利于诊断及治疗 SCM。然而目前尚无 SCM 特异度及敏感度均较好的单一生物标志物,而各种潜在生物标志物的临床价值还需进一步证实。联合多种生物标志物对 SCM 进行诊断、治疗及预后评估是未来的趋势。

参 考 文 献

- [1] Timothy S, Purvesh EK. Septic Cardiomyopathy: Getting to the Heart of the Matter[J]. Crit Care Med, 2017, 45(3): 556-557.
- [2] Pascal K, Markus S, Markus V, et al. Bacterial DNA induces myocardial inflammation and reduces cardiomyocyte contractility: role of toll-like receptor 9[J]. Cardiovasc Res, 2008, 78(1): 26-35.
- [3] Maris AC, Ha TD, Galen PM, et al. Inducible nitric oxide synthase: Regulation, structure, and inhibition[J]. Med Res Rev, 2020, 40(1): 158-189.
- [4] Prasad R, Kumar A, Jain D, et al. Echocardiography versus cardiac biomarkers for myocardial dysfunction in children with scorpion envenomation: An observational study from tertiary care center in northern India[J]. Indian Heart J, 2020, 72(5): 431-434.
- [5] Raja DC, Mehrotra S, Agrawal A, et al. Cardiac biomarkers and myocardial dysfunction in septicemia[J]. J Assoc Physicians India, 2017, 65(12): 14-19.
- [6] 孟凡达, 霍卫松, 贺美琳, 等. 快速检测心型脂肪酸结合蛋白的荧光免疫微流体测试卡[J]. 分析化学, 2016, 44(4): 633-639.
- [7] 陈明, 韩帅. 急性心肌梗死疾病实施心型脂肪酸结合蛋白浓度水平检测意义的探讨[J]. 中国实验诊断学, 2014, 18(12): 1972-1974.
- [8] Karthik V, Niamh K, Christine M, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(23): 2590-2598.
- [9] 齐洪娜, 张建军, 何佳起, 等. 心型脂肪酸结合蛋白和 N-末端脑钠肽前体在脓毒症心肌损伤中的变化及意义[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(17): 2857-2860.
- [10] Francesca V, Barbara G, Pierluigi C, et al. The circulating level of FABP3 is an indirect biomarker of microRNA-1[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 61(1): 88-95.
- [11] Rogg EM, Abplanalp WT, Bischof C, et al. Analysis of Cell Type-Specific Effects of MicroRNA-92a Provides Novel Insights Into Target Regulation and Mechanism of Action[J]. Circulation, 2018, 138(22): 2545-2558.
- [12] 罗思文, 张琳. h-FABP 在检测脓毒症早期心肌损伤中的意义[J]. 中国医药科学, 2019, 9(5): 89-91, 95.
- [13] Lu J, Francis J, Doster RS, et al. Lactoferrin: A Critical Mediator of Both Host Immune Response and Antimicrobial Activity in Response to Streptococcal Infections[J]. ACS Infect Dis, 2020, 6(7): 1615-1623.
- [14] Fang XX, Cai ZX, Wang H, et al. Loss of Cardiac Ferritin H Facilitates Cardiomyopathy via Slc7a11-Mediated Ferroptosis[J]. Circ Res, 2020, 127(4): 486-501.
- [15] Dierick M, Vanrompay D, Devriendt B, et al. Minireview: Lactoferrin, a versatile natural antimicrobial glycoprotein which modulates host innate immunity[J]. Biochem Cell Biol, 2021, 99(1): 61-65.
- [16] Tarnow-Mordi WO, Abdel-Latif ME, Martin A, et al. The effect of lactoferrin supplementation on death or major morbidity in very low birth-weight infants (LIFT): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. Lancet Child Adolesc Health, 2020, 4(6): 444-454.
- [17] Galassi A, Turatello L, De SA, et al. Septic cardiomyopathy: The value of lactoferrin and CD15 as specific markers to corroborate a definitive diagnosis[J]. Int J Immunopathol Pharmacol, 2018, 32: 2058738418776526.
- [18] Foglio E, Pellegrini L, Germani A, et al. HMGB1-mediated apoptosis and autophagy in ischemic heart diseases[J]. Vasc Biol, 2019, 1(1): H89-H96.
- [19] Volchuk A, Ye A, Chi L, et al. Indirect regulation of HMGB1 release by gasdermin D[J]. 2020, 11(1): 4561.
- [20] Bruton M, Hollan I, Xiao J, et al. Expression of High Mobility Group Protein B1 in Cardiac Tissue of Elderly Patients with Coronary Artery Disease with or without Inflammatory Rheumatic Disease[J]. Gerontology, 2017, 63(4): 337-349.
- [21] 王敬, 陈冠男, 吕琪, 等. 高迁移率族蛋白 B1/Toll 样受体 4 在脓毒症大鼠心肌组织中表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(12): 2962-2964.
- [22] Foglio E, Pellegrini L, Germani A, et al. HMGB1-mediated apoptosis and autophagy in ischemic heart diseases[J]. Vasc Biol, 2019, 1(1): H89-H96.
- [23] Ye CT, Choi JG, Abraham S, et al. Human macrophage and dendritic cell-specific silencing of high-mobility group protein B1 ameliorates sepsis in a humanized mouse model[J]. Proc Natl Acad Sci The USA, 2012, 109(51): 21052-21057.
- [24] 刘颖, 于莹, 张新萍, 等. 姜黄素对大鼠脓毒症心肌损伤线粒体基因及高迁移率族蛋白 B1 的影响研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(9): 1100-1105.
- [25] Honda T, He Q, Wang FF, et al. Acute and chronic remote ischemic conditioning attenuate septic cardiomyopathy, improve cardiac output, protect systemic organs, and improve mortality in a lipopolysaccharide-induced sepsis model[J]. Basic Res Cardiol, 2019, 114(3): 15.
- [26] Wang JC, Yang HX, Hu XR, et al. Dobutamine-mediated heme oxygenase-1 induction via PI3K and p38 MAPK inhibits high mobility group box 1 protein release and attenuates rat myocardial ischemia/reperfusion injury in vivo[J]. J Surg Res, 2013, 183(2): 509-516.
- [27] 汪德坤, 魏汉维, 彭毅. 丹参酮 II A 对脓毒症大鼠心肌细胞高迁移率族蛋白-1、肿瘤坏死因子- α 表达的影响及机制[J]. 中国中医急症, 2016, 25(7): 1272-1273.
- [28] 肖滨, 白剑, 何秀云, 等. 巨细胞病毒感染的肾移植受者中性粒细胞表面黏附分子的表达及意义[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(20): 1562-1565.
- [29] Bourgoin P, Hayman J, Rimmelé T, et al. A novel one-step extracellular staining for flow cytometry: Proof-of-concept on sepsis-related biomarkers[J]. J Immunol Methods, 2019, 470: 59-63.
- [30] Uhel F, Azzouli I, Grégoire M. Early Expansion of Circulating Granulocytic Myeloid-derived Suppressor Cells Predicts Development of Nosocomial Infections in Patients with Sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(3): 315-327.
- [31] Xini A, Pistiki A, Lada M. Association of the early absolute CD64-expressing neutrophil count and sepsis outcome[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(6): 1123-1128.
- [32] 张晗, 谢利剑, 黄敏, 等. 川崎病患儿外周血 CD15 抗原表达相关研究[J]. 临床儿科杂志, 2013, 31(5): 433-436.

(收稿日期: 2020-12-31)

(本文编辑: 周三凤)