

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.006

心血管疾病专题

血清 APE1、YB-1 水平与病毒性心肌炎患儿病情严重程度及预后关系研究

李欣, 贺碧海, 张妮妮, 史楠楠, 刘赞, 宋彩虹, 贺兆平



基金项目: 陕西省重点研发计划项目(2022-YBSF-417)

作者单位: 719000 陕西榆林, 西安交通大学第一附属医院榆林医院儿科(李欣、张妮妮、史楠楠、刘赞、贺兆平), 新生儿科(贺碧海、宋彩虹)

通信作者: 贺碧海, E-mail: 475536908@qq.com

【摘要】目的 探究血清无嘌呤/无嘧啶内切酶 1 (APE1)、Y-盒结合蛋白 1 (YB-1) 水平与病毒性心肌炎 (VMC) 患儿病情严重程度及预后的关系。**方法** 选取 2022 年 5 月—2023 年 5 月西安交通大学第一附属医院榆林医院儿科收治的 VMC 患儿 152 例为 VMC 组, 根据随访 1 年患儿预后情况分为预后不良亚组 ($n=43$) 与预后良好亚组 ($n=109$)。另选取同期医院健康体检儿童 113 例为健康对照组。采用酶联免疫吸附法测定血清 APE1、YB-1 水平。Pearson 相关性分析血清 APE1、YB-1 水平与心肌炎指标的相关性。多因素 Logistic 回归分析 VMC 患儿预后不良的影响因素。受试者工作特征 (ROC) 曲线评价血清 APE1、YB-1 水平对 VMC 患儿预后不良的预测价值。**结果** VMC 组患儿血清 APE1、YB-1 水平低于健康对照组 ($t/P=35.472/<0.001$ 、 $25.388/<0.001$)。随访 1 年, 152 例 VMC 患儿预后不良发生率为 28.29% (43/152)。预后不良亚组 LVEF、APE1、YB-1 低于预后良好亚组 ($t/P=8.878/<0.001$ 、 $26.085/<0.001$ 、 $14.180/<0.001$)、cTnI 高于预后良好亚组 ($t/P=2.630/0.009$)。Pearson 相关性分析显示, APE1、YB-1 分别与 cTnI、CK-MB 呈负相关, 与 LVEF 呈正相关 (APE1: $r/P=-0.575/<0.001$ 、 $-0.426/0.008$ 、 $0.591/<0.001$; YB-1: $r/P=-0.589/<0.001$ 、 $-0.417/0.011$ 、 $0.609/<0.001$)。多因素 Logistic 回归结果显示, LVEF 低、APE1 低、YB-1 低是 VMC 患儿预后不良的独立危险因素 [OR(95% CI) = 3.967 (1.246 ~ 12.634)、4.778 (1.728 ~ 13.214)、4.914 (1.851 ~ 13.041)]。血清 APE1、YB-1 水平及二者联合预测 VMC 患儿预后不良的曲线下面积 (AUC) 分别为 0.704、0.680、0.897, 且二者联合的 AUC 大于血清 APE1、YB-1 水平单独预测的 AUC ($Z/P=4.233/<0.001$ 、 $4.328/<0.001$)。**结论** VMC 患儿血清 APE1、YB-1 水平能够反映心肌损伤和心功能情况, 二者联合诊断能够显著提高 VMC 患儿发生预后不良的预测效能。

【关键词】 病毒性心肌炎; 无嘌呤/无嘧啶内切酶 1; Y-盒结合蛋白 1; 预后; 儿童**【中图分类号】** R725.4**【文献标识码】** A

Relationship between the serum levels of APE1 and YB-1 and the severity and prognosis of viral myocarditis in children

Li Xin*, He Bihai, Zhang Nini, Shi Nannan, Liu Yun, Song Caihong, He Zhaoping. * Department of Pediatrics, Yulin Hospital, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Shaanxi Province, Yulin 719000, China

Funding program: Shanxi Province Key Research and Development Plan Project (2022-YBSF-417)

Corresponding author: He Bihai, E-mail: 475536908@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between serum apurinic/apyrimidinic endonuclease 1 (APE1), Y-box binding protein 1 (YB-1) levels and the severity and prognosis of children with viral myocarditis (VMC). **Methods** One hundred and fifty-two children with VMC admitted to the Department of Pediatrics in Yulin Hospital, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from May 2022 to May 2023 were selected as the VMC group, according to the prognosis of the children after 1 year of follow-up, they were divided into poor prognosis subgroup ($n=43$) and good prognosis subgroup ($n=109$). A total of 113 healthy children in the same period were selected as the healthy control group. Serum levels of APE1 and YB-1 were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum APE1, YB-1 levels and differential indicators. Multivariate Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of poor prognosis in children with VMC. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum APE1 and YB-1 levels for poor prognosis in children with

VMC. Results The levels of serum APEI and YB-1 in VMC group were lower than those in healthy control group ($t/P=35.472/ <0.001; 25.388/ <0.001$). After 1 year of follow-up, the incidence of poor prognosis in 152 children with VMC was 28.29% (43/152). LVEF, APEI and YB-1 in the poor prognosis subgroup were lower than those in the good prognosis subgroup ($t/P=8.878/ <0.001; 26.085/ <0.001; 14.180/ <0.001$), and cTnI was higher than that in the good prognosis subgroup ($t/P=2.630/0.009$). Pearson correlation analysis showed that APEI and YB-1 were negatively correlated with cTnI and CK-MB, respectively, and positively correlated with LVEF (APEI: $r/P= -0.575/ <0.001, -0.426/0.008, 0.591/ <0.001$; YB-1: $r/P= -0.589/ <0.001, -0.417/0.011, 0.609/ <0.001$). Multivariate Logistic regression results showed that low LVEF, low APEI and low YB-1 were independent risk factors for poor prognosis in children with VMC [OR(95% CI)=3.967(1.246 - 12.634), 4.778(1.728 - 13.214), 4.914(1.851 - 13.041)]. The area under the curve (AUC) of serum APEI, YB-1 levels and their combination in predicting poor prognosis of children with VMC were 0.704, 0.680 and 0.897, respectively, and the AUC of their combination was greater than that of serum APEI and YB-1 levels alone ($Z/P=4.233/ <0.001; 4.328/ <0.001$).

Conclusion Serum APEI and YB-1 levels in children with VMC can reflect myocardial injury and cardiac function. The combined diagnosis of APEI and YB-1 can significantly improve the predictive efficacy of poor prognosis in children with VMC, and provide a sufficient basis for clinical intervention.

【Key words】 Viral myocarditis; Apurinic/aprimidinic endonuclease 1; Y-box binding protein 1; Prognosis; Children

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是一种病毒感染所致的局限性或弥漫性心肌炎性病变^[1]。儿童由于免疫功能尚不完善,常是 VMC 的好发人群,对儿童的心脏功能构成严重威胁。无嘌呤/无嘧啶内切酶 1(apurinic/aprimidinic endonuclease 1, APE1)是一种多功能酶,能够参与碱基切除修复和调控氧化应激反应,在冠状动脉硬化和心肌缺血再灌注损伤中均能发挥作用^[2]。Y-盒结合蛋白 1(Y-box binding protein 1, YB-1)属于冷休克蛋白,主要受活化蛋白 C(activated Protein C, aPC)调节,具有抑制细胞凋亡、调节能量代谢及减缓炎性反应的作用,在多种心脏疾病中起到保护作用^[3]。有报道指出, YB-1 具有氧化还原依赖性,而 APE1 能够介导 YB-1,使机体内环境中的氧化还原水平维持稳定状态,增加机体对应激状态的抵御能力^[4]。目前,尚无血清 APE1、YB-1 在儿童 VMC 中作用的临床报道,且与 VMC 的严重程度及预后关系尚不清楚。因此,本研究旨在探索血清 APE1、YB-1 水平与儿童 VMC 患者病情严重程度及预后关系,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2022 年 5 月—2023 年 5 月西安交通大学第一附属医院榆林医院儿科收治的 VMC 患儿 152 例为 VMC 组,另选取同期医院健康体检儿童 113 例为健康对照组。VMC 组患儿血清 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、肌钙蛋白 I(cardiac troponin I, cTnI)、肌酸激酶同工酶 MB 型(creatine kinase isoenzyme-MB, CK-MB)水平高于健康对照组,左心室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)低于健康对照组($P < 0.01$);2 组性别、年龄、体质量指数

(body mass index, BMI)比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。本研究已经获得医院伦理委员会批准(2022-L-013),受试儿童家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 健康对照组与 VMC 组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between healthy control group and VMC group

项目	健康对照组 (n = 113)	VMC 组 (n = 152)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]	55(48.67)	79(51.97)	0.283	0.595
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	8.43 \pm 2.25	8.08 \pm 2.07	1.312	0.191
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	18.85 \pm 1.28	19.01 \pm 1.37	0.967	0.335
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	5.23 \pm 1.16	45.71 \pm 12.82	38.716	<0.001
cTnI($\bar{x} \pm s$, μ g/L)	0.17 \pm 0.05	0.89 \pm 0.21	40.745	<0.001
CK-MB($\bar{x} \pm s$, U/L)	12.58 \pm 3.74	27.69 \pm 7.68	21.120	<0.001
LVEF($\bar{x} \pm s$, %)	56.31 \pm 5.93	39.85 \pm 7.26	20.292	<0.001

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①符合《儿童心肌炎诊断建议(2018 版)》^[5]中关于 VMC 的诊断标准;②临床资料齐全;③均为首次确诊。(2)排除标准:①合并先天性心脏病者;②合并其他类型心肌炎者;③合并代谢性疾病、血液系统疾病及先天性心血管疾病者;④合并恶性肿瘤者;⑤既往心脏手术史者;⑥3 个月内使用过抗生素或激素类药物者;⑦合并原发性心肌病者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 心肌标志物检测:于患儿入院时/健康对照组体检当日采集空腹肘静脉血 10 ml,离心收集上清液后置于 -80℃ 冰箱保存待测。采用酶联免疫吸附法检测血清 cTnI、CK-MB 水平。cTnI、CK-MB 试剂盒均购自

武汉吉立德生物科技有限公司(货号: J21228、J21139),严格依据说明书流程操作。

1.3.2 血清 APE1、YB-1 水平检测:上述血清,采用酶联免疫吸附法检测血清 APE1、YB-1 水平。试剂盒均购自英国 Abcam 公司(货号:ab309403、ab269544),严格依据说明书流程操作。

1.3.3 随访及预后评估:对 VMC 患儿均进行定期随访,频率为每 2 周 1 次,随访方式为门诊复查,随访终点截止时间为 2024 年 4 月 17 日或患儿死亡。临床转归分为^[6]:(1)痊愈。症状基本消失,心电图、超声心动图等各项指标正常。(2)恢复迁延。临床症状为轻度,心电图、超声心动图等指标轻度改变。(3)扩张型心肌病。全心扩大,同时伴有心功能不全、心脏收缩异常及心律失常等表现。(4)心律失常。窦性心动过速、传导阻滞及早搏等稳定心电图异常。(5)死亡。排除非 VMC 相关因素所导致的死亡。将痊愈患儿纳入预后良好亚组($n = 109$),其余转归情况均纳入预后不良亚组($n = 43$)。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 27.0 软件进行数据分析。计数资料以频数或率(%)表示,比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;Pearson 相关性分析血清 APE1、YB-1 水平与心肌炎指标的相关性;多因素 Logistic 回归分析 VMC 患儿预后不良的影响因素;受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 APE1、YB-1 水平对 VMC 患儿预后不良的预测价值,Delong 检验比较各曲线下面积(AUC)差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 APE1、YB-1 水平比较 VMC 组血清 APE1、YB-1 水平低于健康对照组($P < 0.01$),见表 2。

表 2 健康对照组与 VMC 组血清 APE1、YB-1 水平比较 ($\bar{x} \pm s, \mu\text{g/L}$)

Tab. 2 Comparison of serum APE1 and YB-1 levels between healthy control group and VMC group

组别	例数	APE1	YB-1
健康对照组	113	5.76 ± 1.38	10.35 ± 2.77
VMC 组	152	1.08 ± 0.29	3.39 ± 1.05
t 值		35.472	25.388
P 值		<0.001	<0.001

2.2 不同预后 VMC 患儿临床资料比较 随访 1 年,152 例 VMC 患儿预后不良发生率为 28.29% (43/152)。预后不良亚组 LVEF、APE1、YB-1 低于预后良好亚组,cTnI 高于预后良好亚组($P < 0.01$),见表 3。

表 3 预后良好亚组与预后不良亚组 VMC 患儿临床资料比较

Tab. 3 Comparison of clinical data between the good prognosis subgroup and the poor prognosis subgroup

项目	预后良好亚组 ($n = 109$)	预后不良亚组 ($n = 43$)	χ^2/t 值	P 值
男[例(%)]	52(47.71)	24(55.81)	0.812	0.368
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	8.09 ± 1.65	8.06 ± 1.79	0.099	0.922
BMI($\bar{x} \pm s$, kg/m^2)	18.99 ± 1.31	19.09 ± 1.29	0.426	0.671
CRP($\bar{x} \pm s$, mg/L)	45.67 ± 10.29	46.38 ± 10.15	0.385	0.701
cTnI($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	0.87 ± 0.16	0.95 ± 0.19	2.630	0.009
CK-MB($\bar{x} \pm s$, U/L)	27.31 ± 8.02	28.77 ± 8.36	0.999	0.319
LVEF($\bar{x} \pm s$,%)	42.67 ± 6.28	32.74 ± 6.03	8.878	<0.001
APE1($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	1.36 ± 0.27	0.51 ± 0.13	26.085	<0.001
YB-1($\bar{x} \pm s$, $\mu\text{g/L}$)	3.85 ± 0.93	2.07 ± 0.58	14.180	<0.001

2.3 血清 APE1、YB-1 水平与心肌炎指标的相关性

Pearson 相关性分析显示,APE1、YB-1 分别与 cTnI、CK-MB 呈负相关,与 LVEF 呈正相关($P < 0.01$),见表 4。

表 4 VMC 患儿血清 APE1、YB-1 水平与心肌炎指标的相关性

Tab. 4 Correlation between serum APE1, YB-1 levels and myocarditis indicators

指标	APE1		YB-1	
	r 值	P 值	r 值	P 值
cTnI	-0.575	<0.001	-0.589	<0.001
CK-MB	-0.426	0.008	-0.417	0.011
LVEF	0.591	<0.001	0.609	<0.001

2.4 多因素 Logistic 回归分析 VMC 患儿预后不良的影响因素 以 VMC 患儿是否发生预后不良为因变量(赋值:是“1”;否“0”),将表 3 中有差异项目作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。结果显示:LVEF 低、APE1 低、YB-1 低是 VMC 患儿预后不良的独立危险因素($P < 0.05$),见表 5。

表 5 影响 VMC 患儿预后的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate Logistic regression analysis of factors affecting the prognosis of children with VMC

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
cTnI 高	0.458	0.327	1.962	0.161	1.581	0.833 ~ 3.001
LVEF 低	1.378	0.591	5.437	0.020	3.967	1.246 ~ 12.634
APE1 低	1.564	0.519	9.081	0.003	4.778	1.728 ~ 13.214
YB-1 低	1.592	0.498	10.219	0.001	4.914	1.851 ~ 13.041

2.5 血清 APE1、YB-1 水平对 VMC 患儿预后不良的预测价值 绘制血清 APE1、YB-1 水平单独与联合预测 VMC 患儿预后不良的 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 APE1、YB-1 水平及二者联合预测 VMC 患儿预后不良的 AUC 分别为 0.704、0.680、0.897,二者

联合的 AUC 大于血清 APE1、YB-1 水平单独预测的 AUC($Z/P = 4.233 / <0.001, 4.328 / <0.001$), 见表 6、图 1。

表 6 血清 APE1、YB-1 水平对 VMC 患儿预后不良的预测价值
Tab.6 The predictive value of serum APE1 and YB-1 levels for poor prognosis in children with VMC

指 标	最佳截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
APE1	0.80 $\mu\text{g/L}$	0.704	0.607 ~ 0.802	0.744	0.789	0.533
YB-1	2.31 $\mu\text{g/L}$	0.680	0.581 ~ 0.780	0.721	0.734	0.455
二者联合		0.897	0.836 ~ 0.958	0.861	0.862	0.723

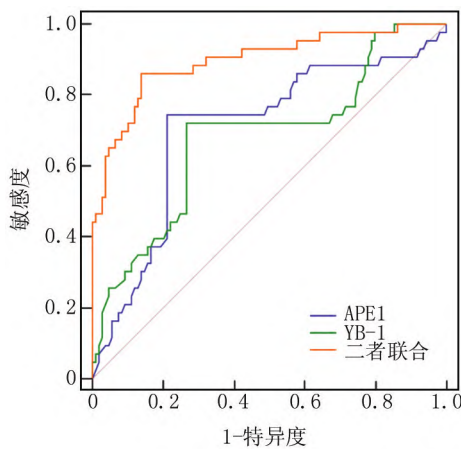


图 1 血清 APE1、YB-1 水平预测 VMC 患儿预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve for predicting poor prognosis in VMC patients based on serum APE1 and YB-1 levels

3 讨论

有报道指出,VMC 的发病与炎症反应失衡密切相关,病理上主要以心肌细胞坏死变性、心肌间质纤维化及心肌细胞炎性浸润为主要表现,若患儿病情较重或延期不愈,可能演变为扩张型心肌病,导致不同程度的心功能障碍,甚至出现心力衰竭或心源性休克^[7]。目前,心肌活检仍是诊断 VMC 的金标准,但其操作难度较大,且属于有创操作,不能作为常规检查应用。临床表现、影像学检查、血清炎症反应指标及心肌梗死相关标志物常用于临床实践中,但都有其局限性,不能完全满足临床工作要求。因此,筛选针对 VMC 的相关特异性血清标志物迫在眉睫。

APE1 又称氧化还原效应因子 1,主要位于细胞核中,具有细胞外分泌功能,能够作为还原激活因子调控多种转录因子,当 APE1 水平不足时,带有损伤碱基的 DNA 不断累积,从而促进细胞凋亡,这是糖尿病心脏病发生心肌损伤的重要环节^[8-9]。研究表明,APE1 通

过调节超氧化物歧化酶和过氧化氢酶,抑制氧化应激反应,避免心肌细胞受损,使其维持正常生理功能^[10]。有报道指出,加入 APE1 特异性抑制剂后,信号转导因素和转录激活因子 3 活性降低,激活机体免疫反应,导致炎症因子分泌增加,从而导致心肌细胞损伤^[11]。一项细胞实验表明,通过慢病毒转染诱导的过表达 APE1 细胞株与未做处理的细胞株在经过相同缺氧条件下处理后,过表达 APE1 细胞株的细胞活性显著高于未做处理的细胞株,进一步分析发现,过表达 APE1 细胞株能够抑制乳酸脱氢酶合成,降低半胱氨酸蛋白酶-3 活性,从而减轻氧化应激水平,缓解细胞损伤程度^[12]。本研究结果显示,VMC 组患儿血清 APE1 水平较健康对照组降低,进一步分析发现,预后不良亚组 VMC 患儿血清 APE1 水平较预后良好亚组降低,说明 APE1 在 VMC 的发病及进展过程中发挥一定作用。其原因可能是当 APE1 水平降低时,细胞外信号调节激酶的磷酸化位点处于沉默状态,病毒与免疫细胞受体结合,促进其分泌可溶性肽或多糖,使特异性免疫反应失衡,诱导粒细胞集落刺激因子和白介素 6 发生趋化作用,释放大量炎症因子,损伤心脏血管内皮细胞,使心脏处于缺血缺氧状态,从而导致心肌细胞凋亡、心肌间纤维化,促进 VMC 病情进展,对患者预后造成不利影响^[13-14]。同时,也有研究显示,敲除 APE1 编码基因后,核转录因子 κB 活性明显降低,机体的保护性还原反应减弱,促进活性氧的释放,使蛋白质羰基化产物及丙二醛等氧化产物增加,促进心肌细胞发生氧化应激反应,使心脏损伤程度加重^[15]。这可能也解释了 VMC 患儿预后不良的内在机制。

YB-1 是一种具有多种细胞效能的核酸结合蛋白,主要存在于细胞核和细胞质中,其结构具有高度保守性,由 N-末端、冷休克域及 C-末端拉链结构组成,在 DNA 损伤修复、抵抗机体应激反应及缺血再灌注损伤中发挥重要作用^[3]。研究表明,YB-1 能够与组织相容性复合体结合,从而抑制 γ 干扰素合成,降低机体内炎症因子水平,这对缓解机体内的炎症反应具有重要意义^[16]。有报道指出,当敲除 YB-1 编码基因后,机体内巨噬细胞分泌的 CXC 趋化因子配体 1 (cysteine-x-cysteine motif ligands 1, CXCL1) 明显增加,从而诱导心肌纤维化形成^[17]。Lin 等^[18]发现,YB-1 通过调节趋化因子配体 12 和 γ 干扰素 (interferon γ , IFN- γ) 活性,抑制柯萨奇病毒复制,而柯萨奇病毒是 VMC 的主要致病病毒株,这对抑制 VMC 病情进展具有重要作用。本研究结果显示,VMC 组患儿血清 YB-1 水平较健康对照组降低,进一步分析发现,预后不良亚组 VMC 患儿血

清 YB-1 水平较预后良好亚组降低,说明 YB-1 可能在 VMC 发病及进展过程中起到保护作用。有报道指出,当血清 YB-1 水平降低时,Toll 样受体 3 (toll-like receptor 3,TLR3) 活性降低,识别双链病毒核酸能力减弱,使核因子相关信号转导通路不能活化,抑制干扰素调节因子分泌,从而降低 I 型干扰素合成,抗病毒能力减弱,导致 VMC 病情进展,导致预后不良^[19-20]。另有研究表明,YB-1 能够抑制 C-C 基序趋化因子配体活性,使其诱导单核/巨噬细胞发生趋化运动的作用减弱,减轻炎性因子对心肌细胞及心脏血管内皮细胞的损伤程度,同时促进心肌成纤维细胞增殖,修复受损心肌^[21]。这种 YB-1 对心肌细胞的保护机制也符合本研究所得到的结论。

本研究经 Pearson 相关性分析显示,血清 APE1、YB-1 水平与 cTnI 及 CK-MB 呈负相关,而与 LVEF 呈正相关,说明血清 APE1、YB-1 水平能够侧面反映心肌是否损伤及心功能是否正常,提示 APE1、YB-1 可能具有保护心肌的作用。通过多因素 Logistic 回归分析进一步发现,血清 APE1、YB-1 水平及 LVEF 降低是 VMC 患儿发生预后不良的危险因素,说明当 APE1、YB-1 及 LVEF 降低时,应密切关注 VMC 患儿心脏功能,避免发生预后不良事件。这提示在临床实践中应密切关注 LVEF 变化,左心功能失代偿可能与 VMC 患儿出现心力衰竭及扩张型心肌病有关。有报道指出,APE1 能够激活酪蛋白激酶,使 YB-1 磷酸化,抑制 Th2、Th17 细胞分泌白介素 4 和 17,减缓病毒复制速度,减轻心肌细胞炎症反应状态,阻碍心肌纤维化进程^[4,22]。这可能是 APE1、YB-1 改善 VMC 患儿预后的重要原因。ROC 曲线显示,APE1、YB-1 的最佳截断值为 0.80 μg/L 和 2.31 μg/L,APE1、YB-1 联合诊断的 AUC 明显高于单一指标的 AUC,且敏感度和特异度均较高,说明二者联合诊断能够提高诊断效能,能够应用于早期筛查中,且准确度较高。

综上所述,VMC 患儿血清 APE1、YB-1 水平降低,且与心肌损伤指标和心功能指标存在相关性。血清 APE1、YB-1 水平降低是 VMC 患儿发生预后不良的危险因素。APE1、YB-1 联合检测能够显著提高 VMC 患儿发生预后不良的预测效能,为临床干预提供充分依据。但本研究样本量有限,仍需多中心研究进一步验证,同时 APE1、YB-1 影响 VMC 患儿预后的具体机制尚需基础研究进一步证实。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李欣:提出研究方向、研究思路,研究选题,论文撰写;贺碧

海:设计研究方案、研究流程,论文审核;张妮妮、宋彩虹、贺兆平:实施研究过程,数据收集、分析整理;史楠楠:进行统计学分析;刘赞:进行文献调研与整理

参考文献

- [1] 邓国清,鲁利群,杨欣,等. 病毒性心肌炎患儿血清 miR-133 及 miR-155 水平的表达及临床意义[J]. 疑难病杂志,2019,18(4):339-343. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2019.04.004.
- [2] Jin SA, Lim BK, Seo HJ, et al. Elevation of serum APE1/Ref-1 in experimental murine myocarditis [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(12):35-42. DOI:10.3390/ijms18122664.
- [3] Ke B, Shen W, Liao YF, et al. APC ameliorates idiopathic membranous nephropathy by affecting podocyte apoptosis through the ERK1/2/YB-1/PLA2R1 axis [J]. Mol Cell Biochem, 2023, 478(9):1999-2011. DOI:10.1007/s11010-022-04650-7.
- [4] Mao SY, Xie C, Liu YF, et al. Apurinic/aprimidinic endodeoxyribonuclease 1 (APE1) promotes stress granule formation via YBX1 phosphorylation in ovarian cancer [J]. Cell Mol Life Sci, 2024, 81(1):113. DOI:org/10.1007/s00018-023-05086-y.
- [5] 中华医学会儿科学分会心血管学组,中华医学会儿科学分会心血管学组心肌炎协作组,中华儿科杂志编辑委员会,等. 儿童心肌炎诊断建议(2018年版)[J]. 中华儿科杂志,2019,57(2):87-89. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2019.02.004.
- [6] 郭晓辰,张军平,朱亚萍,等. 病毒性心肌炎患者临床转归及预后因素的随访研究 [J]. 中华中医药杂志, 2014, 29(5):1626-1629.
- [7] 吴蓉洲. 儿童病毒性心肌炎发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志,2021,36(5):355-359. DOI:10.19538/j.ek2021050610.
- [8] Berry JS, Tarn J, Casement J, et al. Examining the biological pathways underlying clinical heterogeneity in Sjogren's syndrome: Proteomic and network analysis [J]. Ann Rheum Dis, 2024, 83(1):88-95. DOI:10.1136/ard-2023-224503.
- [9] Fan JY, Liu MQ, Li XM, et al. Apurinic/aprimidinic endonuclease 1 regulates palmitic acid-mediated apoptosis in cardiomyocytes via endoplasmic reticulum stress [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2023, 650(6):123-131. DOI:10.1016/j.bbrc.2023.01.011.
- [10] Fishel ML, Xia HY, McGeown J, et al. Antitumor activity and mechanistic characterization of APE1/Ref-1 inhibitors in bladder cancer [J]. Mol Cancer Ther, 2019, 18(11):1947-1960. DOI:10.1158/1535-7163.MCT-18-1166.
- [11] Oliveira TT, Coutinho LG, Oliveira LOA, et al. APE1/Ref-1 role in inflammation and immune response [J]. Front Immunol, 2022, 13(3):793-796. DOI:10.3389/fimmu.2022.793096.
- [12] Hao J, Du H, Liu F, et al. Apurinic/aprimidinic endonuclease/redox factor 1 (APE1) alleviates myocardial hypoxia-reoxygenation injury by inhibiting oxidative stress and ameliorating mitochondrial dysfunction [J]. Exp Ther Med, 2019, 17(3):2143-2151. DOI:10.3892/etm.2019.7212.
- [13] Maruyama K, Nakagawa N, Aonuma T, et al. The antioxidant and DNA-repair enzyme apurinic/aprimidinic endonuclease 1 limits the development of tubulointerstitial fibrosis partly by modulating the immune system [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):7823-7830. DOI:10.1038/s41598-019-44241-z. (下转 1449 页)

- [10] 孙国成,李守军.先天性心脏病外科治疗中国专家共识(五):再次开胸手术[J].中国胸心血管外科临床杂志,2020,27(6):13-17. DOI:10.7507/1007-4848.202003087.
- [11] Malinczak CA,Fonseca W,Hrycaj SM,et al. Early-life pulmonary viral infection leads to long-term functional and lower airway structural changes in the lungs[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol,2024,326(3):L280-L291. DOI:10.1152/ajplung.00300.2023.
- [12] 刘芳,陈英.先天性心脏病新生儿心脏手术后院内感染危险因素分析及预防策略[J].岭南心血管病杂志,2019,25(2):66-69. DOI:10.3969/j.issn.1007-9688.2019.02.14.
- [13] 赵巧燕,陈红珍,洪敏,等.先天性心脏病患儿术后肺部感染的危险因素及护理对策探讨[J].黑龙江医学,2022,46(22):2775-2778. DOI:10.3969/j.issn.1004-5775.2022.22.026.
- [14] 陈海云,王璐颖,林玲.小儿先天性心脏病术后肺部感染的影响因素分析及护理对策[J].蛇志,2023,35(1):90-92. DOI:10.3969/j.issn.1001-5639.2023.01.022.
- [15] 向军,何玲,舒凯森,等.儿童先天性心脏病术后低心排综合症的危险因素分析[J].临床心血管病杂志,2020,324(6):67-71. DOI:10.13201/j.issn.1001-1439.2020.06.013.
- [16] 郑淑娇,侍玲.先天性心脏病手术患儿术后肺部感染的危险因素及防护对策研究[J].当代护士(中旬刊),2022,29(2):131-134. DOI:10.19792/j.cnki.1006-6411.2022.05.040.
- [17] 崔晓征,沈冬至,邹鹏,等.先天性心脏病患儿行体外循环心脏手术围术期死亡危险因素分析[J].疑难病杂志,2020,19(11):1084-1090. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2020.11.002.
- [18] 谢朝云,陈应强,熊芸,等.老年冠状动脉粥样硬化性心脏病合并肺部感染与预后影响因素 logistic 回归分析[J].中华保健医学杂志,2018,20(5):413-415. DOI:10.3969/j.issn.1674-3245.2018.05.016.
- [19] 常方圆,孙泽刚,郝恩刚,等.非 ST 抬高急性冠脉综合征患者并发肺部感染的危险因素分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(20):4675-4677,4692. DOI:10.11816/cn.ni.2017-170880.
- [20] Wang P,Gao B,Wang M,et al. Challenges in the nursing care of intracranial carbapenem-resistant Escherichia coli infection after severe traumatic brain injury:A case report[J]. Ann Palliat Med,2020,9(4):2381-2385. DOI:10.21037/apm-20-1264.
- [21] De Franca SA,Tavares WM,Salinet ASM,et al. Early tracheostomy in severe traumatic brain injury patients:A Meta-analysis and comparison with late tracheostomy[J]. Crit Care Med,2020,48(4):e325-e331. DOI:10.1097/CCM.0000000000004239.
- [22] 金立臣,温林林,韩喆,等,陶曙光. Th 细胞分化特异性转录因子在低体质量先天性心脏病患儿肺血流异常发病机制中的作用[J]. 疑难病杂志,2021,20(4):344-347,352. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2021.04.005.
- [23] 李韶华,吴才胜,龙平,等.血清 C 反应蛋白和白细胞介素-6 与降钙素原对老年冠心病合并肺部感染的预测价值及对预后的影响[J].中国临床保健杂志,2020,23(3):388-391. DOI:10.3969/J.issn.1672-6790.2020.03.025.
- [24] 张德重,刘彩霞,智喜强,等.波生坦对先天性心脏病合并肺动脉高压患儿心肺功能及血浆 N 末端 B 型脑钠肽前体水平的影响[J].中国医药,2020,15(8):1221-1224.
- [25] 张艳敏,殷勤.基于列线图建立先天性心脏病患儿并发肺部感染的风险预测模型[J].中国优生与遗传杂志,2023,31(4):843-848. DOI:10.13404/j.cnki.cjbhh.2023.04.019.
- [26] 罗培,李成,王锦亮,等.超声监测与心血管造影在小儿先天性心脏病介入治疗中的指导作用[J].中国医药,2019,14(11):1632-1635.

(收稿日期:2024-07-03)

(上接 1443 页)

- [14] Zhang BM,Tang Q,Shi WC,et al. Knock down of APE1 suppressed gastric cancer metastasis via improving immune disorders caused by myeloid-derived suppressor cells [J]. Cell Cycle,2024,5(3):1-11. DOI:10.1080/15384101.2024.2351629.
- [15] Mijit M,Kpenu E,Chowdhury NN,et al. In vitro and In vivo evidence demonstrating chronic absence of Ref-1 Cysteine 65 impacts Ref-1 folding configuration, redox signaling, proliferation and metastasis in pancreatic cancer [J]. Redox Biol, 2024, 69: 102977. DOI: 10.1016/j.redox.2023.102977.
- [16] Rybalkina EY,Moiseeva NI. Role of YB-1 protein in inflammation [J]. Biochemistry (Mosc),2022,87(Suppl 1):94-102. DOI:10.1134/S0006297922140085.
- [17] Hermert D,Martin IV,Reiss LK,et al. The nucleic acid binding protein YB-1-controlled expression of CXCL-1 modulates kidney damage in liver fibrosis [J]. Kidney Int,2020,97(4):741-752. DOI:10.1016/j.kint.2019.10.024.
- [18] Lin QB,Rong L,Jia X,et al. IFN- γ -dependent NK cell activation is essential to metastasis suppression by engineered salmonella [J]. Nat Commun,2021,12(1):2537-2542. DOI:10.1038/s41467-021-22755-3.
- [19] Ning BT,Yu B,Chan S,et al. Treatment of neuroblastoma with an engineered "obligate" anaerobic salmonella typhimurium strain YB1 [J]. J Cancer,2017,8(9):1609-1618. DOI:10.7150/jca.18776.
- [20] Fu H,Zhang P,Zhao XD,et al. Interfering with Rac1-activation during neonatal monocyte-macrophage differentiation influences the inflammatory responses of M1 macrophages [J]. Cell Death Dis,2023,14(9):619-625. DOI:10.1038/s41419-023-06150-y.
- [21] Gelbrich N,Muhtadi R,Scherthan H,et al. Short-term effects of non-invasive physical plasma treatment on genomic stability [J]. In Vivo,2024,38(1):82-89. DOI:10.21873/invivo.13413.
- [22] Tang CH,Qin L,Gao YC,et al. APE1 shRNA-loaded cancer stem cell-derived extracellular vesicles reverse Erlotinib resistance in non-small cell lung cancer via the IL-6/STAT3 signalling [J]. Clin Transl Med,2022,12(5):e876. DOI:10.1002/ctm2.876.

(收稿日期:2024-08-03)