

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.06.012

论著 · 临床

血清 CARD9、NLRX1 在儿童病毒性心肌炎诊断及预后评估中的价值

王雪红, 陈丹, 白东琴, 张延峰, 吴晓玉

基金项目: 陕西省社会发展科技攻关项目(2021SF-061)

作者单位: 716000 延安市人民医院儿科(王雪红、陈丹、白东琴、张延峰), 新生儿科(吴晓玉)

通信作者: 吴晓玉, E-mail: 1052221740@qq.com



【摘要】目的 探讨血清半胱天冬酶募集结构域家族成员 9 (CARD9)、核苷酸结合寡聚结构域样受体家族成员 X1 (NLRX1) 在儿童病毒性心肌炎 (VMC) 诊断及预后评估中的价值。**方法** 选取 2021 年 1 月—2023 年 9 月延安市人民医院儿科收治的 VMC 患儿 110 例作为 VMC 组, 同期健康体检儿童 110 例为健康对照组。根据 VMC 患儿 1 年预后分为不良预后亚组 32 例和良好预后亚组 78 例。采用酶联免疫吸附法检测血清 CARD9、NLRX1 水平; 多因素 Logistic 回归分析血清 CARD9、NLRX1 水平与儿童 VMC 不良预后的关系; 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析血清 CARD9、NLRX1 水平对儿童 VMC 的诊断价值和预后价值。**结果** 与健康对照组比较, VMC 组血清 CARD9 水平升高, NLRX1 水平降低 ($t/P=10.679/<0.001$ 、 $10.203/<0.001$); 随访 1 年, 110 例 VMC 患儿不良预后率为 29.09% (32/110)。与良好预后亚组比较, 不良预后亚组血清 CARD9 水平升高, NLRX1 水平降低 ($t/P=5.863/<0.001$ 、 $5.808/<0.001$)。Logistic 回归分析显示, 高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP) 高、肌酸激酶同工酶 MB (CK-MB) 高、心肌肌钙蛋白 I (cTnI) 高、CARD9 高为儿童 VMC 不良预后的独立危险因素 [$OR(95\%CI)=3.372(1.421\sim 8.005)$ 、 $1.178(1.002\sim 1.386)$ 、 $3.104(1.420\sim 6.789)$ 、 $1.081(1.030\sim 1.133)$], NLRX1 高为独立保护因素 [$OR(95\%CI)=0.613(0.397\sim 0.946)$]。ROC 曲线显示, 血清 CARD9、NLRX1 及二者联合诊断儿童 VMC 的 AUC 分别为 0.848、0.840、0.919, 二者联合优于各自单独预测价值 ($Z/P=3.855/<0.001$ 、 $3.884/<0.001$); 血清 CARD9、NLRX1 及二者联合评估儿童 VMC 不良预后的 AUC 分别为 0.805、0.787、0.894, 二者联合优于各自单独评估不良价值 ($Z/P=2.611/<0.001$ 、 $2.737/<0.001$)。**结论** 儿童 VMC 血清 CARD9 水平升高、NLRX1 水平降低, 与预后密切相关, 血清 CARD9、NLRX1 水平联合对儿童 VMC 诊断和预后评估具有较高的价值。

【关键词】 病毒性心肌炎; 半胱天冬酶募集结构域家族成员 9; 核苷酸结合寡聚结构域样受体家族成员 X1; 诊断; 预后评估; 儿童

【中图分类号】 R725.4**【文献标识码】** A

The value of serum CARD9 and NLRX1 in the diagnosis and prognosis evaluation of viral myocarditis in children

Wang Xuehong*, Chen Dan, Bai Dongqin, Zhang Yanfeng, Wu Xiaoyu. * Department of Pediatrics, Yan'an People's Hospital, Shaanxi, Yan'an 716000, China

Funding program: Shaanxi Province Social Development Science and Technology Research Project (2021SF-061)

Corresponding author: Wu Xiaoyu, E-mail: 1052221740@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the value of serum caspase recruitment domain family member 9 (CARD9) and nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family member X1 (NLRX1) in the diagnosis and prognosis evaluation of viral myocarditis (VMC) in children. **Methods** A total of 110 children with VMC admitted to the Department of Pediatrics of Yan'an People's Hospital from January 2021 to September 2023 were selected as VMC group and 110 healthy children in the same period were selected as healthy control group. VMC children were divided into poor prognosis subgroup (32 cases) and good prognosis subgroup (78 cases) according to 1-year prognosis. The levels of serum CARD9 and NLRX1 were detected by enzyme-linked immunosorbent assay. Multivariate unconditional Logistic regression analysis was used to analyze the relationship between serum CARD9, NLRX1 levels and poor prognosis of VMC in children. ROC curve was used to analyze the diagnostic value and prognostic value of serum CARD9 and NLRX1 levels in children with VMC. **Results** Compared with the healthy control group, the level of serum CARD9 of the VMC group increased and the level of NLRX1 de-

creased ($t/P=10.679/<0.001, 10.203/<0.001$); After 1 year of follow-up, the poor prognosis rate of 110 children with VMC was 29.09% (32/110); compared with the good prognosis subgroup, the level of serum CARD9 increased and the level of NLRX1 decreased in the poor prognosis subgroup ($t/P=5.863/<0.001, 5.808/<0.001$); High-sensitivity C-reactive protein, high creatine kinase isoenzyme MB, high cardiac troponin I and high CARD9 were independent risk factors for poor prognosis of children with VMC, and high NLRX1 was an independent protective factor[OR(95%CI)=3.372(1.421–8.005), 1.178(1.002–1.386), 3.104(1.420–6.789), 1.081(1.030–1.133), 0.613(0.397–0.946)]; the AUC of serum CARD9, NLRX1 and the two in the diagnosis of VMC in children were 0.848, 0.840 and 0.919, respectively. The combination of the two was superior to their respective predictive values ($Z/P=3.855/<0.001, 3.884/<0.001$); the AUC of serum CARD9, NLRX1 and the two in evaluating the poor prognosis of children with VMC were 0.805, 0.787 and 0.894, respectively. The combination of the two was superior to the value of each alone in evaluating the poor prognosis of children with VMC ($Z/P=2.611/0.009, 2.737/0.006$). **Conclusion** The increase of serum CARD9 level and the decrease of serum NLRX1 level of children with VMC are closely related to the decrease of prognosis, the combination of serum CARD9 and NLRX1 levels has high value in the diagnosis and prognosis evaluation of children with VMC.

【Key words】 Viral myocarditis; Caspase recruitment domain family member 9; Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptor family member X1; Diagnosis; Prognostic evaluation; Children

心肌炎是一种心肌炎性反应性疾病,儿童为主要发病人群,其中以病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)最为常见,重症者可引起心力衰竭甚至猝死^[1-2]。目前 VMC 主要依靠影像学和心肌损伤标志物进行诊断,但存在影像学检查费用高,心肌损伤标志物敏感度有限和特异度不足等问题^[3]。因此还需寻找其他可靠的生物标志物。炎症反应、氧化应激和细胞凋亡是儿童 VMC 发生发展的重要机制^[4]。半胱天冬酶募集结构域家族成员 9(caspase recruitment domain family member 9, CARD9)是一种适配蛋白,能通过激活炎症反应信号通路和调节免疫细胞功能促进炎症反应^[5]。核苷酸结合寡聚结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)样受体家族成员 X1(NOD-like receptor family member X1, NLRX1)是一种模式识别受体,能通过调节多条信号通路发挥抗炎、抗氧化和抗凋亡作用^[6]。实验报道, CARD9 在 VMC 小鼠模型中高表达, NLRX1 在 VMC 细胞模型中低表达,二者与心肌炎性反应和细胞损伤有关^[7-8]。但关于二者在儿童 VMC 诊断及预后评估中的价值尚不清楚,本研究基于此报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2021 年 1 月—2023 年 9 月延安市人民医院儿科收治的 VMC 患儿 110 例作为 VMC 组,男 59 例,女 51 例,年龄 1~12(6.29±2.29)岁;病程 1~8(4.77±1.39)d;病毒类型:肠道病毒 36 例,腺病毒 26 例,流感病毒 14 例,EB 病毒 12 例,巨细胞病毒 9 例,细小病毒 B19 7 例,其他 6 例。另选取同期健康体检儿童 110 例为健康对照组,男 60 例,女 50 例,年龄 1~12(6.15±2.30)岁。2 组性别、年龄比较,差异无统

计学意义($P>0.05$)。本研究经医院伦理委员会批准(YJ-M2020-24-03),受试儿童家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1)纳入标准:①首次心肌炎;②年龄 1~12 岁;③有完整的临床信息;④符合《儿童心肌炎的诊断和治疗:美国心脏协会的科学声明》^[9]诊断标准。(2)排除标准:①院内死亡者;②血液系统疾病与先天性心脏病、原发性心肌病、小儿心律失常等其他心脏疾病者;③恶性肿瘤者;④自身免疫性疾病者;⑤合并川崎病等可导致心肌损害的疾病者;⑦近 1 个月内使用免疫抑制剂者。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 血清 CARD9、NLRX1 水平检测:采集 VMC 患儿入院翌日和健康儿童体检时外周静脉血 2 ml,离心留取上清待测, CARD9 试剂购自上海恒斐生物科技有限公司(货号:CSB-EL004524HU-1), NLRX1 试剂购自上海百生跃生物科技有限公司(货号:BR5211408),采用酶联免疫吸附法检测血清 CARD9、NLRX1 水平。

1.3.2 血清心肌损伤标志物检测:根据上述步骤采集静脉血,离心留取血清采用全自动生化分析仪(深圳迈瑞,型号:BS-1000M),以免疫比浊法检测高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)(试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司,货号:SBJ-H1429);免疫吸附法检测肌酸激酶同工酶 MB(CK-MB)(试剂盒购自南京森贝伽生物科技有限公司,货号:SBJ-H1356)、心肌肌钙蛋白 I(cTnI)(试剂盒购自深圳市科润达生物工程有限公司,货号:1105Z)。

1.3.3 预后及分组:VMC 患儿均参考《儿童心肌炎的诊断和治疗:美国心脏协会的科学声明》^[9]接受相关

治疗,通过门诊复查随访 1 年,根据预后情况分为不良预后亚组(32 例)和良好预后亚组(78 例)。不良预后包括死亡、扩张型心肌病、心力衰竭、遗留心律失常、恢复迁延(≥ 6 个月的轻度自觉症状,超声心动图和心电图发现轻度改变,但无心功能不全表现);良好预后定义为患儿无相关症状,且超声心动图和心电图无异常表现^[10]。

1.4 统计学方法 选用 SPSS 28.0 软件统计处理数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;多因素非条件 Logistic 回归分析血清 CARD9、NLRX1 水平与儿童 VMC 不良预后的关系;受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 CARD9、NLRX1 水平对儿童 VMC 诊断和预后评估的价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组血清 CARD9、NLRX1 水平比较 与健康对照组比较,VMC 组血清 CARD9 水平升高,NLRX1 水平降低($P<0.01$),见表 1。

表 1 健康对照组与 VMC 组血清 CARD9、NLRX1 水平比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.1 Comparison of serum CARD9 and NLRX1 levels between healthy control group and VMC group

组 别	例数	CARD9(ng/L)	NLRX1(μg/L)
健康对照组	110	35.50±8.75	10.79±2.80
VMC 组	110	55.01±17.04	7.30±2.24
t 值		10.679	10.203
P 值		<0.001	<0.001

2.2 2 亚组 VMC 患儿临床资料及心肌标志物、血清 CARD9、NLRX1 水平比较 随访 1 年,110 例 VMC 患儿不良预后率为 29.09%(32/110)。2 亚组患儿临床资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$);与良好预后亚组比较,不良预后亚组 hs-CRP、CK-MB、cTnI、CARD9 水平升高,NLRX1 水平降低($P<0.01$),见表 2。

2.3 儿童 VMC 不良预后的多因素非条件 Logistic 回归分析 以儿童 VMC 预后(不良/良好=1/0)为因变量,hs-CRP、CK-MB、cTnI、CARD9、NLRX1 为自变量(连续型变量原值录入)进行多因素非条件 Logistic 回归分析。结果显示:hs-CRP 高、CK-MB 高、cTnI 高、CARD9 高为儿童 VMC 不良预后的独立危险因素($P<0.05$),NLRX1 高为独立保护因素($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 CARD9、NLRX1 水平诊断儿童 VMC 的价值 通过 Logistic 回归拟合血清 CARD9、NLRX1 水平联

合诊断儿童 VMC 的概率[$\text{Logit}(P)=-0.248+0.121\times \text{CARD9}-0.559\times \text{NLRX1}$]。绘制血清 CARD9、NLRX1 水平诊断儿童 VMC 的价值 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示:血清 CARD9、NLRX1 及二者联合诊断儿童 VMC 的 AUC 分别为 0.848、0.840、0.919,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=3.855/<0.001$ 、 $3.884/<0.001$),见表 4、图 1。

表 2 良好预后亚组与不良预后亚组 VMC 患儿临床资料及心肌标志物、血清 CARD9、NLRX1 水平比较

Tab.2 Comparison of clinical data, myocardial markers, and serum CARD9/NLRX1 levels between good prognosis and poor prognosis subgroups in children with VMC

项 目	良好预后亚组 (n=78)	不良预后亚组 (n=32)	χ^2/t 值	P 值
性别[例(%)]			0.830	0.362
男	44(56.41)	15(46.88)		
女	34(43.59)	17(53.12)		
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	6.13±2.33	6.69±2.18	1.164	0.247
病程($\bar{x}\pm s$,d)	4.74±1.39	4.84±1.42	0.341	0.734
病毒类型			0.431	0.999
[例(%)] 肠道病毒	25(32.05)	11(34.38)		
腺病毒	18(23.08)	8(25.00)		
流感病毒	10(12.82)	4(12.50)		
EB 病毒	9(11.54)	3(9.38)		
巨细胞病毒	7(8.97)	2(6.25)		
细小病毒 B19	5(6.41)	2(6.25)		
其他	4(5.13)	2(6.25)		
hs-CRP($\bar{x}\pm s$,mg/L)	3.95±0.80	4.82±0.97	4.880	<0.001
CK-MB($\bar{x}\pm s$,U/L)	31.06±4.73	35.75±4.08	4.912	<0.001
cTnI($\bar{x}\pm s$,μg/L)	0.43±0.09	0.53±0.09	5.503	<0.001
CARD9($\bar{x}\pm s$,ng/L)	49.67±14.69	68.02±15.44	5.863	<0.001
NLRX1($\bar{x}\pm s$,μg/L)	7.92±2.19	5.79±1.53	5.808	<0.001

表 3 儿童 VMC 不良预后的多因素非条件 Logistic 回归分析
Tab.3 Multivariate unconditional Logistic regression analysis of poor prognosis in pediatric VMC

变 量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
常量	-18.521	5.029	13.565	<0.001	-	-
hs-CRP 高	1.216	0.441	7.596	0.006	3.372	1.421~8.005
CK-MB 高	0.164	0.083	3.914	0.048	1.178	1.002~1.386
cTnI 高	1.133	0.399	8.051	0.005	3.104	1.420~6.789
CARD9 高	0.077	0.024	10.224	0.001	1.081	1.030~1.133
NLRX1 高	-0.490	0.222	4.888	0.027	0.613	0.397~0.946

表 4 血清 CARD9、NLRX1 水平诊断儿童 VMC 的价值比较
Tab.4 Diagnostic value of serum CARD9 and NLRX1 levels for pediatric VMC

指 标	Cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CARD9	47.43 ng/L	0.848	0.790~0.896	0.727	0.903	0.630
NLRX1	8.72 μg/L	0.840	0.775~0.879	0.686	0.846	0.532
二者联合		0.919	0.874~0.946	0.819	0.909	0.728

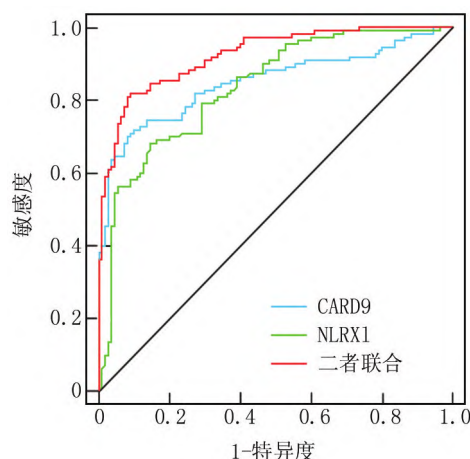


图1 血清 CARD9、NLRX1 水平诊断儿童 VMC 的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curves of serum CARD9 and NLRX1 levels for diagnosing pediatric VMC

2.5 血清 CARD9、NLRX1 水平评估儿童 VMC 不良预后的价值 通过 Logistic 回归拟合血清 CARD9、NLRX1 水平联合评估儿童 VMC 不良预后的概率 [$\text{Logit}(P) = -1.037 + 0.083 \times \text{CARD9} - 0.708 \times \text{NLRX1}$]。绘制血清 CARD9、NLRX1 水平评估儿童 VMC 不良预后的价值 ROC 曲线,并计算 AUC,结果显示:血清 CARD9、NLRX1 及二者联合评估儿童 VMC 不良预后的 AUC 分别为 0.805、0.787、0.894,二者联合优于各自单独评估儿童 VMC 不良预后的价值 ($Z/P = 2.611 / <0.001$, $2.737 / <0.001$),见表 5、图 2。

表 5 血清 CARD9、NLRX1 水平评估儿童 VMC 不良预后的价值
Tab.5 Predictive value of serum CARD9 and NLRX1 levels for poor prognosis in pediatric VMC

指标	Cut-off 值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	约登指数
CARD9	60.64 ng/L	0.805	0.719~0.877	0.843	0.639	0.481
NLRX1	6.05 $\mu\text{g/L}$	0.787	0.701~0.866	0.501	0.937	0.438
二者联合		0.894	0.820~0.948	0.787	0.899	0.686

3 讨论

儿童 VMC 是一种由肠道病毒、细小病毒 B19、巨细胞病毒、EB 病毒、流感病毒和腺病毒等病毒感染引起的炎症反应性疾病,其临床表现多样,从无明显症状或有轻微症状至休克、心力衰竭或猝死,严重者常因心功能受损而影响日常生活或遗留心肌病变^[11]。目前针对儿童 VMC 尚缺乏针对性的治疗措施,多以支持治疗和对症处理为主,故临床预后一直较差^[12]。本研究中 29.09% 的 VMC 患儿在随访 1 年出现不良预后,与李涛等^[10]报道的 29.27% 相近,也提示儿童 VMC 预后

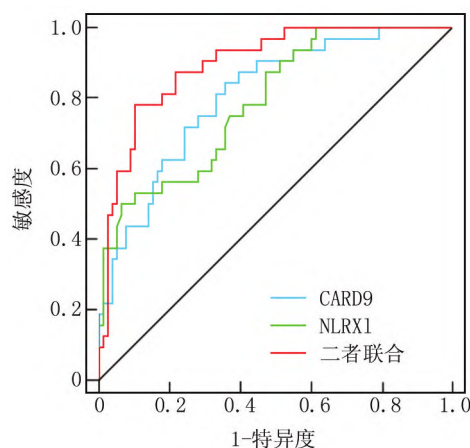


图2 血清 CARD9、NLRX1 水平评估儿童 VMC 不良预后的 ROC 曲线

Fig.2 ROC curves of serum CARD9 and NLRX1 levels for predicting poor prognosis in pediatric VMC

较差。寻找可靠的生物标志物早期诊断和进行预后评估,对尽早采取治疗措施、降低心脏功能长期损害风险和改善 VMC 患儿预后的意义重大。

VMC 发生发展过程中炎症反应、氧化应激和细胞凋亡发挥重要作用,病毒感染后能激活免疫细胞释放大炎症细胞因子和活性氧,共同损伤心肌细胞并诱导细胞凋亡,从而导致心脏结构和功能损害,促进 VMC 的发生发展^[4]。CARD9 是由骨髓来源免疫细胞表达的一种适配蛋白,能作为桥梁蛋白与模式识别受体和下游信号分子相互作用,传递信号以激活核因子- κB (nuclear factor- κB , NF- κB)、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen activated protein kinase, MAPK) 信号通路来促进炎症反应,还能通过影响免疫细胞活性进一步增加炎症因子释放来增强炎症反应^[13]。如小鼠心肌梗死模型中,CARD9 能激活 NF- κB 信号通路,介导心肌梗死后心脏功能恶化和不良重塑^[14];CARD9 在心力衰竭小鼠中上调,能激活 NF- κB 信号通路和上调巨噬细胞炎症基因表达,促进心肌细胞炎症反应、心肌纤维化和重塑^[15];肥胖相关心脏肥大小鼠中,CARD9 能激活 MAPK 信号通路,促进心脏炎症反应、重塑和功能障碍^[16],说明 CARD9 在心肌损伤中发挥重要作用。既往研究指出,CARD9 在病毒感染中发挥重要作用,在病毒感染后能激活炎症反应信号通路和免疫细胞活化以促进病毒清除,但炎症反应信号通路的过度激活和免疫细胞过度活化也会导致炎症反应损伤^[17]。Sun 等^[7]实验显示,CARD9 在柯萨奇病毒 B3 诱导的 VMC 小鼠心肌组织和血液中高表达,敲除 CARD9 能减少心肌炎症反应。但关于血清 CARD9 在儿童 VMC 诊断

及预后评估中的价值尚未可知。本研究中,VMC 患儿血清 CARD9 水平升高,与上述实验结果相符。进一步分析显示,血清 CARD9 水平每升高 1 ng/L,儿童 VMC 不良预后风险增加 8.1%,说明血清 CARD9 水平升高与儿童 VMC 发生及不良预后风险增加有关。其原因可能是,血清 CARD9 水平升高可能由免疫系统对病毒感染的过度应答而引起,宿主细胞中的模式识别受体在病毒感染后能识别病原分子模式,激活下游 CARD9 信号以发挥清除病毒的作用^[17];但随着 CARD9 大量表达,CARD9 能与模式识别受体和下游信号分子相互作用激活 NF- κ B、MAPK 信号通路和诱导免疫细胞过度活化,促使大量促炎细胞因子释放,引发心肌细胞炎性浸润、细胞凋亡、心肌纤维化,从而增加儿童 VMC 不良预后风险^[7,18]。

NLRX1 是多种细胞表达并定位于线粒体的受体蛋白,病毒感染后 NLRX1 能与线粒体抗病毒信号分子相互作用防止过度免疫反应,同时还能与下游信号蛋白相互作用抑制相关信号通路发挥抗炎、抗氧化和抗凋亡等保护作用^[19]。如脂多糖诱导的小鼠心脏损伤模型中,敲除 NLRX1 能增强 NF- κ B、NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3) 炎性小体激活,从而加重心脏损伤^[20];小鼠心脏肥大模型中,NLRX1 过表达能抑制干扰素基因刺激因子减弱内质网应激,从而减轻心肌细胞凋亡和心脏肥大^[21];敲低 NLRX1 能导致心肌梗死小鼠线粒体结构损伤和功能受损,从而促进心肌炎性反应、氧化应激和降低心脏功能^[22]。这说明 NLRX1 在心肌损伤中发挥重要作用。Tong 等^[8]实验显示,NLRX1 在柯萨奇病毒 B3 诱导的 VMC 大鼠心肌细胞中低表达,上调 NLRX1 能减少心肌细胞炎性反应和细胞凋亡。但关于血清 NLRX1 在儿童 VMC 诊断及预后评估中的价值尚未可知。本研究中,VMC 患儿血清 NLRX1 水平降低,与上述实验结果相符。进一步分析显示,血清 NLRX1 水平每升高 1 μ g/L,儿童 VMC 不良预后风险降低 38.7%,说明血清 NLRX1 水平升高与儿童 VMC 不良预后风险降低有关。其原因可能是,NLRX1 能与下游信号蛋白相互作用抑制 NF- κ B、NLRP3 炎性小体激活,减轻心肌细胞炎性反应,从而降低儿童 VMC 不良预后风险^[8];同时 NLRX1 能抑制蛋白激酶 R-样内质网激酶/真核翻译起始因子 2 亚基 α /激活转录因子 4/CEBP 同源蛋白信号通路,减轻内质网应激诱导的心肌细胞凋亡,从而降低儿童 VMC 不良预后风险^[21,23];NLRX1 能促进线粒体自噬,减少活性氧积累来抑制心肌细胞氧化应激和炎性反应,从

而改善儿童 VMC 预后^[22,24]。

本研究还发现,hs-CRP 高、CK-MB 高、cTnI 高会增加儿童 VMC 不良预后风险。hs-CRP 升高反映患儿持续炎性反应,会增加心肌损伤,CK-MB 高、cTnI 高则直接反映心肌损伤加重,因此不良预后风险更高^[25-28]。ROC 曲线显示,血清 CARD9、NLRX1 水平联合诊断儿童 VMC 和评估不良预后的 AUC 大于血清 CARD9、NLRX1 水平单独诊断和评估,说明血清 CARD9、NLRX1 水平联合诊断儿童 VMC 和评估儿童 VMC 预后的价值较高。

4 结 论

综上所述,血清 CARD9 水平升高和 NLRX1 水平降低与儿童 VMC 发生及不良预后有关,血清 CARD9、NLRX1 水平联合诊断儿童 VMC 和评估儿童 VMC 预后的价值较高。但本研究样本量较少,未来还需扩大样本量研究血清 CARD9、NLRX1 水平对儿童 VMC 诊断及预后评估的价值,并深入研究 CARD9、NLRX1 参与儿童 VMC 的具体作用机制。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

王雪红:设计研究方案,实施研究过程,论文撰写;陈丹:提出研究思路,分析试验数据;白东琴:实施研究过程,资料搜集整理,论文修改;张延峰:实施研究过程,资料搜集整理,进行统计学分析;吴晓玉:课题设计,论文审核

参考文献

- [1] 于君平,王梦龙,徐瑶,等.1990 年和 2019 年中国人群心肌炎疾病负担研究[J].中华内科杂志,2022,61(11):1247-1252. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20211115-00812.
- [2] 李欣,贺碧海,张妮妮,等.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[J].疑难病杂志,2024,23(12):1439-1443,1449. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.12.006.
- [3] 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.
- [4] Yan HW, Feng YD, Tang N, et al. Viral myocarditis: From molecular mechanisms to therapeutic prospects[J]. Eur J Pharmacol, 2024, 982:176935. DOI:10.1016/j.ejphar.2024.176935.
- [5] Liu X, Jiang B, Hao H, et al. CARD9 signaling, inflammation, and diseases[J]. Front Immunol, 2022, 5(13):880879. DOI: 10.3389/fimmu.2022.880879.
- [6] Wang J, He W, Li C, et al. Focus on negatively regulated NLRs in inflammation and cancer[J]. Int Immunopharmacol, 2024, 136:112347. DOI:10.1016/j.intimp.2024.112347.
- [7] Sun C, Zhang X, Yu Y, et al. CARD9 mediates T cell inflammatory response in coxsackievirus B3-induced acute myocarditis[J]. Cardiovasc Pathol, 2020, 11(49):107261. DOI: 10.1016/j.carpath.

- 2020.107261.
- [8] Tong R, Jia T, Shi R, et al. Inhibition of microRNA-15 protects H9c2 cells against CVB3-induced myocardial injury by targeting NLRX1 to regulate the NLRP3 inflammasome [J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25 (6): 1186/s11658-020-00203-2. DOI: 10.1186/s11658-020-00203-2.
 - [9] American Heart Association Pediatric Heart Failure and Transplantation Committee of the Council on Lifelong Congenital Heart Disease and Heart Health in the Young and Stroke Council. Diagnosis and management of myocarditis in children; A scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2021, 144 (6): e149. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001011.
 - [10] 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/cn.ni.2022-212844.
 - [11] Khan K, Hussain I, Ilyas S, et al. Clinical presentation, diagnosis, treatment, and outcomes of myocarditis in children: A tertiary care hospital experience [J]. *Cureus*, 2024, 16 (3): e57178. DOI: 10.7759/cureus.57178.
 - [12] Sun J, Guo Y, Li L, et al. Epidemiology of childhood enterovirus infections in Hangzhou, China, 2019-2023 [J]. *Virol J*, 2024, 21 (1): 198. DOI: 10.1186/s12985-024-02469-w.
 - [13] Zhang H, Wang Y, Men H, et al. CARD9 regulation and its role in cardiovascular diseases [J]. *Int J Biol Sci*, 2022, 18 (3): 970-982. DOI: 10.7150/ijbs.65979.
 - [14] Liu Y, Shao YH, Zhang JM, et al. Macrophage CARD9 mediates cardiac injury following myocardial infarction through regulation of lipocalin 2 expression [J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2023, 8 (1): 394. DOI: 10.1038/s41392-023-01635-w.
 - [15] Qian J, Wang Q, Xu J, et al. Macrophage OTUD1-CARD9 axis drives isoproterenol-induced inflammatory heart remodelling [J]. *Clin Transl Med*, 2024, 14 (8): e1790. DOI: 10.1002/ctm2.1790.
 - [16] Zhang H, Cai L. Zinc homeostasis plays an important role in the prevention of obesity-induced cardiac inflammation, remodeling and dysfunction [J]. *J Trace Elem Med Biol*, 2020, 12 (62): 126615. DOI: 10.1016/j.jtemb.2020.126615.
 - [17] Hu A, Hu Z, Zou H, et al. CARD9 in host immunity to fungal, bacterial, viral, and parasitic infections: An update [J]. *Front Microbiol*, 2022, 11 (13): 1021837. DOI: 10.3389/fmicb.2022.1021837.
 - [18] Lee JS, Kim C. Role of CARD9 in cell- and organ-specific immune responses in various infections [J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25 (5): 2598. DOI: 10.3390/ijms25052598.
 - [19] Liu M, Liu K, Cheng D, et al. The regulatory role of NLRX1 in innate immunity and human disease [J]. *Cytokine*, 2022, 160: 156055. DOI: 10.1016/j.cyt.2022.156055.
 - [20] Zhao G, Wang X, Edwards S, et al. NLRX1 knockout aggravates lipopolysaccharide (LPS)-induced heart injury and attenuates the anti-LPS cardioprotective effect of CYP2J2/11, 12-EET by enhancing activation of NF- κ B and NLRP3 inflammasome [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 881: 173276. DOI: 10.1016/j.ejphar.2020.173276.
 - [21] Mi K, Wang X, Ma C, et al. NLRX1 attenuates endoplasmic reticulum stress via STING in cardiac hypertrophy [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871 (8): 119852. DOI: 10.1016/j.bbamer.2024.119852.
 - [22] Sun X, Han Y, Dong C, et al. Daming capsule protects against myocardial infarction by promoting mitophagy via the SIRT1/AMPK signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 151: 113162. DOI: 10.1016/j.biopha.2022.113162.
 - [23] 唐智奇, 杨帆, 卢东东, 等. 基于 PI3K/AKT 通路探究沉默 TRAF6 对柯萨奇病毒性心肌炎模型小鼠的干预效果 [J]. *疑难病杂志*, 2021, 20 (9): 874-878, 893. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2021.09.003.
 - [24] 施帅, 赵佳, 白晓鹏, 等. 外周血微小 RNA-216a 与小儿病毒性心肌炎的相关性研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2019, 27 (6): 35-39. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2019.06.008.
 - [25] Gao J, Qin L, Guo Q, et al. Diagnostic value and clinical significance of lncRNA NEAT1 combined with miR-425-3p in children with viral myocarditis [J]. *Turk J Pediatr*, 2024, 66 (4): 439-447. DOI: 10.24953/turkjpdiatr.2024.4579.
 - [26] 彭颖, 陈石娇, 符珍珠, 等. 病毒性心肌炎小儿外周血 FOXP3 mRNA、GAP mRNA、miR98 的变化与预后的关系研究 [J]. *四川医学*, 2021, 42 (2): 145-149. DOI: 10.16252/j.cnki.issn1004-0501-2021.02.009.
 - [27] 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.
 - [28] 李雁卓, 徐琳, 张群辉. 心肌损伤标志物辅助诊断病毒性心肌炎的 Meta 分析 [J]. *中国当代医药*, 2019, 26 (4): 11-14. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2019.04.005.

(收稿日期: 2024-11-30)