

邱月清,陈振翼,申晓秋,等. NF- κ B 信号通路与病毒性心肌炎 [J]. 中国实验动物学报, 2024, 32(11): 1445–1455.
QIU Y Q, CHEN Z Y, SHEN X Q, et al. Nuclear factor κ B signaling pathway in viral myocarditis [J]. Acta Lab Anim Sci Sin, 2024, 32(11): 1445–1455.
Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2024.11.009

NF- κ B 信号通路 with 病毒性心肌炎

邱月清¹, 陈振翼^{1,2*}, 申晓秋¹, 宋成昊¹, 孔桂选¹, 王振涛^{1,2}

(1. 河南中医药大学, 郑州 450053; 2. 河南省中医院/河南中医药大学第二附属医院, 郑州 450053)

【摘要】 病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是心肌炎中最常见的类型,可迁延至慢性心肌炎症甚至心力衰竭,最终导致死亡。核转录因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)是一种多功能转录因子,参与调节广泛的生物过程。现有证据表明,促炎和抗炎之间的平衡对 VMC 的预后起决定性作用,NF- κ B 通路不仅可介导炎症反应,还可调控细胞焦亡、能量代谢、氧化应激、胰岛素抵抗等途径参与 VMC 的病理进展。本文从以上 5 个方面分析与总结 NF- κ B 信号通路调控 VMC 的分子机制,以期为 VMC 未来的基础研究及临床诊治提供参考。

【关键词】 核转录因子 κ B;病毒性心肌炎;炎症反应;细胞焦亡;能量代谢;胰岛素抵抗;氧化应激

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1005-4847 (2024) 11-1445-11

Nuclear factor κ B signaling pathway in viral myocarditis

QIU Yueqing¹, CHEN Zhenyi^{1,2*}, SHEN Xiaoli¹, SONG Chenghao¹, KONG Guixuan¹, WANG Zhentao^{1,2}

(1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China; 2. Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine/Second Affiliated Hospital of Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450053, China)

Corresponding author: CHEN Zhenyi. E-mail:303435405@qq.com

【Abstract】 Viral myocarditis (VMC), as the most common type of myocarditis, can progress to chronic myocarditis and even heart failure, ultimately leading to death. Nuclear factor κ B (NF- κ B) is a multifunctional transcription factor involved in regulating a wide range of biological processes. Existing evidence suggests that the balance between pro-inflammatory and anti-inflammatory factors plays a decisive role in the prognosis of VMC. The NF- κ B pathway mediates inflammatory responses and regulates pathways such as cell apoptosis, energy metabolism, oxidative stress, and insulin resistance to participate in the pathological progression of VMC. This article analyzes and summarizes the molecular mechanism of NF- κ B signaling pathway regulation in VMC from the above five aspects, to provide a reference for future basic research and for the clinical diagnosis and treatment of VMC.

【Keywords】 nuclear factor κ B; viral myocarditis; inflammatory response; pyroptosis; energy metabolism; insulin resistance; oxidative stress

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

心肌炎(myocarditis)即心肌弥漫或局部的炎性损伤,临床表现差异大,急性发病患者短期预后通常良好,但部分病例可发展为扩张型心肌病或并发心力衰竭,甚至猝死^[1-2]。在全球范围内,每年每 10

【基金项目】国家自然科学基金面上项目(81573920),2023 年度河南省重点研发与推广专项(科技攻关)(232102310432),河南省中医学“双一流”创建科学研究专项(HSRP-DFCTCM-2023-1-20)。

Funded by National Natural Science Foundation of China(81573920),2023 Key Research and Development and Promotion Special Project of Henan Province(Science and Technology Research)(232102310432),Special Project for“Double First-Class”Creation Scientific Research of Traditional Chinese Medicine in Henan Province(HSRP-DFCTCM-2023-1-20)。

【作者简介】邱月清,女,在读博士研究生,研究方向:中医药防治心血管疾病的临床与基础。Email:3455744907@qq.com

【通信作者】陈振翼,男,主治医师,讲师,博士,研究方向:中医药防治心血管疾病的临床与基础。Email:303435405@qq.com

万人中约有 4 ~ 10 人罹患本病^[3]。由病毒感染引起的心肌炎被定义为病毒性心肌炎 (viral myocarditis, VMC), 柯萨奇 B3 病毒 (coxsackievirus B3, CVB3) 是最常见的感染源, 肠道病毒、腺病毒、巨细胞病毒、细小病毒和疱疹病毒等其他多种病毒也可引发本病^[4]。现代医学对 VMC 缺乏特效治疗方法, 仍以对症支持治疗为主, 例如轻症采用营养心肌、抗病毒治疗, 并发急性心衰时使用利尿剂、血管扩张剂、正性肌力药物等, 严重心衰则考虑心脏移植或植入式左心室辅助装置等^[5]。VMC 病理机制尚未完全明确, 当前研究显示, CVB3 等病毒感染后的心肌细胞可损伤或死亡, 并通过释放白介素-1 β (interleukin-1 beta, IL-1 β)、 γ 干扰素 (inducing factor- γ , IFN- γ) 及损伤相关分子模式 (damage associated molecular patterns, DAMPs) 等内源性分子激活免疫反应, 发挥抗病毒作用。但上述信号分子进入体循环后触发骨髓造血生成的单核巨噬细胞也可在脾被 CVB3 感染, 在趋化因子作用下携带病毒的单核巨噬细胞快速向心脏聚集, 进一步加剧心肌炎症^[6-7]。由此可知, VMC 所导致的免疫系统持续激活可逐渐发展为慢性心肌炎症, 造成心功能障碍。此外, 部分病毒并不直接浸润心肌细胞, 而是通过触发免疫反应或细胞因子风暴间接诱导心肌损伤^[8]。

核转录因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 分布广泛, 存在于哺乳动物各个器官组织的细胞内。长期以来, NF- κ B 的激活被认为能够促进炎症因子的释放与免疫细胞的募集, 从而维持或加剧炎症反应。然而 NF- κ B 信号通路调控炎症反应的机制复杂, 可在某些情况下促进免疫细胞的凋亡及其他途径调控炎症反应的程度与持续时间^[9]。VMC 是典型的炎症性疾病, NF- κ B 信号通路不仅可调节 VMC 炎症反应, 还能介导其氧化应激、能量代谢、细胞焦亡、胰岛素抵抗等多个病理过程^[10-11]。本文通过检索现有研究证据, 将 NF- κ B 信号通路在 VMC 中的分子机制进行总结与梳理, 以期对未来基础研究与临床诊治提供参考。

1 NF- κ B 信号通路组成及传导途径

NF- κ B 家族由 5 个成员组成, 分别是 NF- κ B1 (p105/p50)、NF- κ B2 (p100/p52)、p65 (RELA)、V-Rel 网状内皮增生病毒癌基因同源物 B (transcription factor RelB, RELB) 和原癌基因蛋白 c-rel (proto-

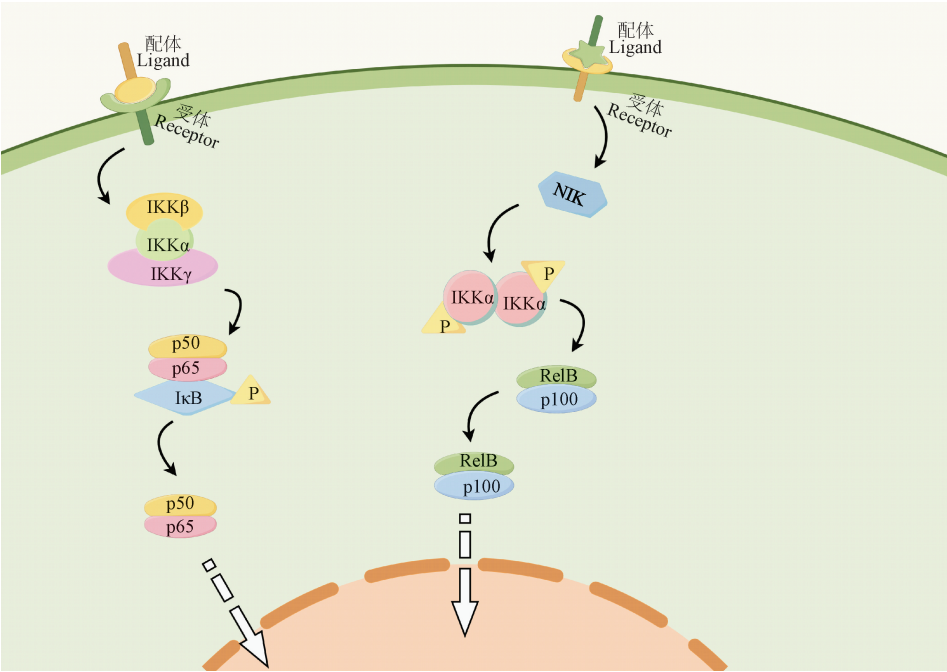
oncogene proteins c-rel, c-REL)。由于共享保守 Rel 同源结构域 (Rel homology domain, RHD), 任意 2 个成员都可以形成同源或异源二聚体入核调控目标基因表达^[12-13]。根据激活方式的不同, 可将 NF- κ B 通路分为经典与非经典两种途径^[14]。经典途径中, NF- κ B 二聚体 (通常由 p50 与 p65 组成) 与 NF- κ B 抑制蛋白 (I- κ B proteins, I κ B) 形成无活性三聚体, 在胞内外因素刺激下 (包括 TNF 超家族蛋白、白介素等炎症因子), I κ B 激酶复合物 (I- κ B kinase, I KK) 被激活, 磷酸化 I κ B 蛋白并使其降解, 释放 NF- κ B p50/p65 二聚体。活化的 NF- κ B p50/p65 二聚体可与其他转录因子组合或单独入核调控目的 DNA 片段转录为 mRNA, 促进蛋白翻译。而非经典途径中是通过激活 NF- κ B 诱导激酶 (Nik related kinase, NIK), 磷酸化 I KK α 复合体, 进而将 NF- κ B p100 磷酸化降解为 NF- κ B p52, 形成有活性的 NF- κ B p52/RELB 二聚体, 入核促进目的基因的转录及蛋白合成, 见图 1。NF- κ B 具有广泛的生物活性, 参与多种疾病的生理病理机制^[11, 15]。

2 NF- κ B 信号与 VMC

炎症反应是 VMC 中的一把双刃剑, 虽有利于病毒的清除和组织修复, 但过度的炎症反应可损害心肌, 造成心功能障碍。现有证据表明, 早期 VMC 病理变化主要是病毒直接诱导的心肌细胞损伤, 而晚期则是病毒激活免疫应答后导致的间接炎症损伤^[16-17]。因此, 促炎和抗炎之间的平衡对 VMC 的预后起决定性作用。研究表明, NF- κ B 通路的激活可诱导 VMC 小鼠为炎性扩张型心肌病 (dilated cardiomyopathy, DCM) 表型^[18-19]。

2.1 NF- κ B 信号与心肌细胞炎症反应

toll 样受体 (toll-like receptor agonist, TLR) 是一种识别危险信号的细胞传感器, TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9 位于内膜上, 专门检测胞内病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular patterns, PAMP) 与危险相关分子模式 (danger-associated molecular patterns, DAMP) 等分子。CVB3 遗传物质为单链 RNA, 其复制过程中产生的双链 RNA (dsRNA) 中间体是一种典型 PAMP, 可被 TLR3 捕捉识别^[20-22]。TLR3 能够通过激活含 tir 结构域的适配器诱导干扰素- β (interferon- β , TRIF)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (TNF receptor-associated factor 6, TRAF6) 及白介素-1 受体相关激酶 1 (interleukin-1



注:在经典 NF-κB 通路中,配体与受体结合后激活 I KK,磷酸化 I κB 蛋白并使其降解,释放 NF-κB p50/p65 二聚体入核调控目的基因;在非经典 NF-κB 通路中,NIK 被激活,磷酸化 I KKα 复合体,将 NF-κB p100 降解为 NF-κB p52,形成活性二聚体,入核调控目的基因。

图 1 经典与非经典 NF-κB 信号通路(由 Figdraw 绘制)

Note. In the canonical NF-κB pathway, after ligands bind to receptors, IKK is activated, phosphorylating the IκB protein and causing its degradation, releasing the NF-κB p50/p65 dimer into the nucleus to regulate target genes. In the non-canonical NF-κB pathway, NIK is activated, phosphorylating the IKKα complex, degrading NF-κB p100 into NF-κB p52, forming an active dimer that enters the nucleus to regulate target genes.

Figure 1 Canonical and non-canonical NF-κB signaling pathways(Drawn by Figdraw)

receptor-associated kinase 1, IRAK1) 激活 NF-κB 信号,从而增加促炎细胞因子、酶、粘附分子的表达^[23-24]。叉头盒转录因子 1 (foxO1 protein, FoxO1) 和 TLR4 在 VMC 小鼠心肌中表达增加,过表达 FoxO1 可升高 TLR4 与 p-NF-κB p65/NF-κB p65 蛋白的表达,心肌组织乳酸脱氢酶 (lactate dehydrogenase, LDH)、肌酸激酶同工酶 (creatine kinase MB form, CK-MB) 与炎症因子肿瘤坏死因子-α (tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白介素 6 (interleukin-6, IL-6) 和 IL-1β 相应提高,由此导致心肌组织炎症损害加剧,凋亡率增加。而沉默 TLR4 能逆转 FoxO1 的上述“恶化”作用^[25]。表明 FoxO1 通过上调 TLR4/NF-κB 信号,加剧 VMC 的心肌细胞凋亡与炎症损害。

钙/钙调蛋白依赖性蛋白激酶 II (calcium-calmodulin-dependent protein kinase type 2, CaMK II) 是一种丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶,广泛表达于各种组织中,在氧化应激损伤及细胞凋亡中起到重要作用,敲除 CaMK II 可抑制内质网应激途径诱导的细

胞凋亡^[26-28]。CaMK II 在心脏中主要表达 CaMK II δ 亚型,在 VMC 动物与细胞模型中均显著上调,沉默 CaMK II δ 可缓解炎症损伤减少心肌细胞凋亡^[29]。经 CO-IP 验证发现,CaMK II δ 通过与 toll 样受体家族成员 TOLL/白介素-1 受体相关蛋白 (toll interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein, TIRAP) 直接结合,增强了 TLR4/NF-κB 信号转导,进而加剧 CVB3 诱导的炎症损伤^[29]。另外,胰岛素生长因子 2 mRNA 结合蛋白 (insulin-like growth factor 2 mrna-binding protein 2, IGF2BP2) 是 N⁶-腺苷酸甲基化 (m⁶A) 修饰 (真核生物 RNA 修饰形式之一) 阅读蛋白^[30],可识别经 m⁶A 修饰的 CaMK II δ mRNA 以增强 CaMK II δ 稳定性,有利于增强其活性。但是,CaMK II 的其他亚型 (如 CaMK II γ) 是否在 VMC 中也展现类似机制仍不清楚^[31]。

信号转导子与转录激活子 3 (STAT3 transcription factor, STAT3) 是一种急性反应性因子,在多个器官中表达,参与多种信号级联通路,能调控数百个基因表达,参与细胞生长、凋亡、癌变等多

种生命活动^[32]。就 CVB3 感染 STAT3 特异性敲除 (STAT3cKO) 小鼠实验研究显示, NF- κ B 通路相关炎症因子 (NF- κ B p65、TNF- α 、IL-17) 显著升高, 但抗炎因子白介素-10 (interleukin-10, IL-10) 与转化生长因子- β (superfamily proteins, TGF- β) 下降, 提示 STAT3 通过抑制 NF- κ B 信号通路和促进抗炎通路减轻 VMC 炎性损害, 保护心肌细胞^[33]。

C1q/TNF 相关蛋白 9 (C1q-TNF-related protein-9, CTRP9) 属于 CTRP 超家族成员, 是一种脂肪因子, 其球形结构域 (活性区) 与脂联素 (adiponectin, APN) 具有高同源性, 参与调节多种心血管疾病病理过程^[34-35]。研究发现, CTRP9 在 VMC 患儿外周血中表达降低, CVB3 感染的 H9c2 心肌细胞中同样呈现低表达^[36]。过表达 CTRP9 可减轻 CVB3 感染后 H9c2 心肌细胞的炎症、凋亡与纤维化, 但同时过表达凝血酶敏感蛋白 1 (thbs1 protein, THBS1) 时上述保护作用被逆转, CO-IP 测定显示 CTRP9 与 THBS1 存在相互作用。与其他疾病中的调节机制一致^[37-38], 即 CTRP9 通过抑制 THBS1 阻断 NF- κ B 与 TGF- β 1/Smad2/3 通路^[36]。

微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 是一组短链非编码 RNA, 可通过结合靶 mRNA 的 3' 非翻译区 (3' UTR)、5' 非翻译区 (5' UTR) 与编码区进行基因转录后调控, 进而在免疫反应、细胞发育及细胞凋亡等多个生物过程中发挥重要作用^[39-42]。最近研究表明, miRNAs 在 VMC 中可通过调控 TLRs/NF- κ B 信号通路发挥抗炎作用。miRNA-146a (miR-146a) 含量在 CVB3 感染的原代心肌细胞中显著升高, 在 CVB3 感染的 Hela 细胞中, miR-146a 靶向 TLR3 与 TRAF6, 抑制 NF- κ B 信号通路, 减少了促炎因子的表达^[43]。这意味着 miR-146a 通过 TLR3/NF- κ B 调节回路, 抑制炎症反应。在脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导 H9c2 心肌细胞损伤模型中, miR-16 与 miR-27 表达均明显降低, 而上调 miR-16^[44] 或 miR-27^[45] 可减少细胞凋亡并促进增殖, 机制验证显示 miR-16 与 miR-27 均可抑制 NF- κ B 信号通路相关蛋白 (p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 与 I κ B α /p-I κ B α) 表达。另外, 基因分析预测显示 CD40 为 miR-16 靶基因。在 CVB3 感染 H9c2 心肌细胞中, 下调 miR-217 或 miR-543 可降低 IL-6、IL-1 β 及丙二醛 (malondialdehyde, MDA) 水平, 增加超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 活性, TargetScan 成功预测了沉默信息调节因子 1

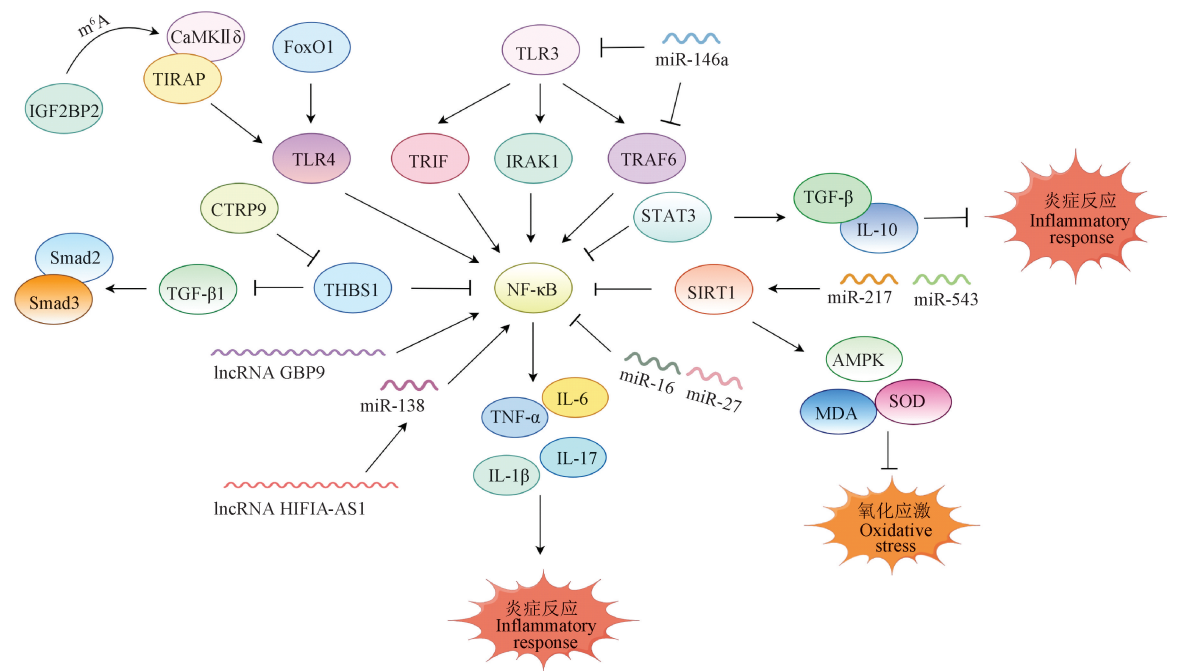
(sirtuin1, SIRT1) 的 3' 非翻译区与 miR-217、miR-543 的结合位点^[46], 而敲除 SIRT1 可逆转 miR-217、miR-543 下调后的心脏保护作用。并且, CVB3 感染不仅降低了 H9c2 细胞的 SIRT1 蛋白与 mRNA 表达, 也降低了磷酸化腺苷酸活化蛋白激酶 α (p-AMP-activated protein kinases α , p-AMPK- α) 水平和 p-AMPK- α /AMPK- α 的比值, 提高了 p-NF- κ B p65 水平和 p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 比值, 上述改变同样可因 miR-217 或 miR-543 的下调逆转。因此, miR-217、miR-543 通过靶向 SIRT1/NF- κ B 与 AMPK 信号通路改善 VMC 氧化应激及炎症反应。

长链非编码 RNA (long noncoding RNAs, lncRNAs) 参与了细胞发育、分化与增殖、炎症、凋亡等多种生理病理过程^[47-48]。近年的研究显示, 多个 lncRNAs 在 VMC 中异常表达, 通过调控炎症反应、细胞凋亡、巨噬细胞极化等途径抑制或推动 VMC 的发展^[49-50]。XUE 等^[51] 实验发现, lncGBP9 在急性 VMC 小鼠心肌组织中呈现异常高表达, 敲除 lncGBP9 可改善 VMC 小鼠心功能、缓解心肌组织炎症、抗心肌细胞凋亡, 抑制 NF- κ B 信号通路相关蛋白 (p-NF- κ B p65/NF- κ B p65 与 I κ B α /p-I κ B α) 表达, 减少促炎因子 TNF- α 、IL-6 和 IL-1 β 的产生。故推测 lncGBP9 敲低可抑制 NF- κ B 信号通路, 发挥抗炎、抗细胞凋亡作用, 有望成为新的治疗靶点。CAO 等^[52] 研究得出, 在 CVB3 诱导的原代心肌细胞中, lncRNAs HIF1A-AS1 表达明显升高。沉默 lncRNAs HIF1A-AS1 后可改善细胞凋亡, 减少活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 生成, 显著降低促炎因子含量, 并可抑制 I κ B α 磷酸化和 NF- κ B 活性, 而 miR-138 模拟物逆转了上述作用。由此可得, lncRNAs HIF1A-AS1 靶向 miR-138 激活 NF- κ B 信号通路, 加重 VMC 炎症损伤, 见图 2。

综上所述, NF- κ B 信号通路在 VMC 中抑制与激活途径多样, 非编码 RNA (lncRNAs 与 miRNAs) 及大量细胞因子均参与 NF- κ B 信号通路的调控, 以精确控制 VMC 时的心肌细胞内的炎症反应程度。

2.2 NF- κ B 信号与非心肌细胞炎症反应

普遍认为, 心肌细胞内炎症反应是 VMC 心功能障碍的主要原因, 但当前研究发现, 免疫细胞与血管内皮细胞等非心肌细胞的炎症反应也与 VMC 中的心肌损伤和心功能障碍紧密相关^[53]。Dpep2 是膜结合二肽酶家族 (dipeptidase, Dpep) 成员, 参与调控炎症性疾病及免疫反应, VMC 时在浸润心肌的巨噬



注:在 VMC 病理状态下,心肌细胞内 TLR3 通过激活 TRIF、TRAF6 及 IRAK1 激活 NF-κB;FoxO1 上调 TLR4/NF-κB 信号;CaMK II δ 直接结合 TIRAP 激活 TLR4/NF-κB 通路,IGF2BP2 可识别经 m⁶A 修饰的 CaMK II δ mRNA 以增强 CaMK II δ 稳定性;STAT3 抑制 NF-κB 通路、激活 TGF-β、IL-10,抑制炎症反应;CTRP9 通过抑制 THBS1 阻断 NF-κB 与 TGF-β1/Smad2/3 通路;miR-146a 靶向 TLR3 与 TRAF6,抑制 NF-κB;miR-16 与 miR-27 均可抑制 NF-κB;miR-217 与 miR-543 均可靶向 SIRT1,抑制 NF-κB,激活 AMPK、MDA、SOD;STAT3 抑制 NF-κB;NF-κB 促进 TNF-α、IL-1β、IL-6、IL-17 的表达促进炎症反应。

图 2 以 NF-κB 信号为中心的心肌细胞炎症反应分子机制(由 Figdraw 绘制)

Note. In the pathological state of VMC, within cardiomyocytes, TLR3 activates NF-κB by activating TRIF, TRAF6 and IRAK1. FoxO1 upregulates the TLR4/NF-κB signal. CaMK II δ directly binds to TIRAP to activate the TLR4/NF-κB pathway, and IGF2BP2 can recognize m⁶A-modified CaMK II δ mRNA to enhance the stability of CaMK II δ. STAT3 inhibits the NF-κB pathway, activates TGF-β and IL-10, and inhibits the inflammatory response. CTRP9 blocks the NF-κB and TGF-β1/Smad2/3 pathways by inhibiting THBS1. miR-146a targets TLR3 and TRAF6 to inhibit NF-κB. miR-16 and miR-27 can both inhibit NF-κB. miR-217 and miR-543 can both target SIRT1, inhibit NF-κB, and activate AMPK, MDA and SOD. STAT3 inhibits NF-κB. NF-κB promotes the expression of TNF-α, IL-1β, IL-6 and IL-17 to promote the inflammatory response.

Figure 2 Molecular mechanism of inflammatory response in cardiomyocytes centered on NF-κB signaling(Drawn by Figdraw)

细胞中呈现高表达^[54-55]。YANG 等^[55]研究显示,特异性敲除小鼠巨噬细胞 Dpep2 可加重 CVB3 感染后的心肌炎症反应,并且,与对照组相比 Dpep2 缺失小鼠的心肌组织中 p-NF-κB p65、I κB、I κB 显著激活,提示 Dpep2 通过调节 NF-κB 信号通路抑制巨噬细胞炎症反应。

脾 CD⁴⁺ T(Th)细胞的分化异常在 VMC 的发病机制中起重要作用,且激活胆碱能抗炎途径(cholinergic anti-inflammatory pathway, CAP)可减轻炎症反应,右颈迷走神经切除术(truncal vagotomy, Vag)则通过抑制 CAP 加剧炎症反应^[56-57]。进一步研究发现,VMC 小鼠进行右颈迷走神经切断术能够调节 Th 细胞分化(增加 Th1/Th17 细胞占比、降低 Th2/Treg 细胞占比),体外实验采用 α7 烟碱乙酰胆碱受体(alpha7 nicotinic acetylcholine receptor,

α7nAChR)拮抗剂 MLA 代替 Vag 可得到相同结果^[58]。体内外机制验证均显示,迷走神经阻断(Vag 或 MLA)可抑制 VMC 状态下 Janus 激酶 2(janus kinase 2, JAK2)和 STAT3 的磷酸化并增强 NF-κB p65 和 I κB 的磷酸化,采用 α7nAChR 激活剂 Pnu 282987 处理可逆转上述效应。其中 JAK-STAT 信号在细胞增殖、分化、迁移和凋亡中的关键作用,而 NF-κB 信号可促进免疫细胞活化及炎性因子的释放^[58]。因此,迷走神经通过 CAP 介导的 Th 细胞分化在早期 VMC 中起到关键抗炎作用,其具体机制与激活 JAK2-STAT3 和抑制 NF-κB 通路有关。

循环中性粒细胞可控制 CVB3 病毒复制,对延缓 VMC 病情进展起到至关重要的作用。然而,中性粒细胞也可向外释放中性粒细胞胞外诱捕网(neutrophil extracellular traps, NETs),加剧心肌组织

炎症损害^[59]。白介素-37 (interleukin-37 protein, IL-37) 是 IL-1 家族成员,可作为免疫反应中的天然保护剂。生理情况下,IL-37 在体内低表达,在炎症状态下其表达量上调,并降低促炎因子水平^[60]。研究发现,IL-37 与 NF- κ B 抑制剂 (BAY11-7082) 均可减少 NETs 的形成,缓解 VMC 早期炎症损伤,并且 IL-37 抑制了 NF- κ B/ I κ B α 蛋白活化,这意味着 IL-37 通过阻断 NF- κ B 信号通路抑制 NETs 的形成^[61]。

有证据表明,miR-93 具有促进血管生成与增强内皮细胞活性的作用,而心脏微血管内皮细胞 (cardiac microvascular endothelial cells, CMECs) 在心脏微血管生成中起关键作用,失活 NF- κ B 信号可抑制 CMECs 凋亡。分泌型磷蛋白 1 (secreted phosphoprotein 1, SPP1) 是 miR-93 靶基因,上调 miR-93 不仅可降低 SPP1、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGFA) 蛋白及 mRNA 表达,同时可下调 NF- κ B 通路相关蛋白,并减少炎症因子分泌^[62]。由此可知,miR-93 通过负靶向 SPP1 抑制 NF- κ B 信号通路,减轻 CMECs 炎性

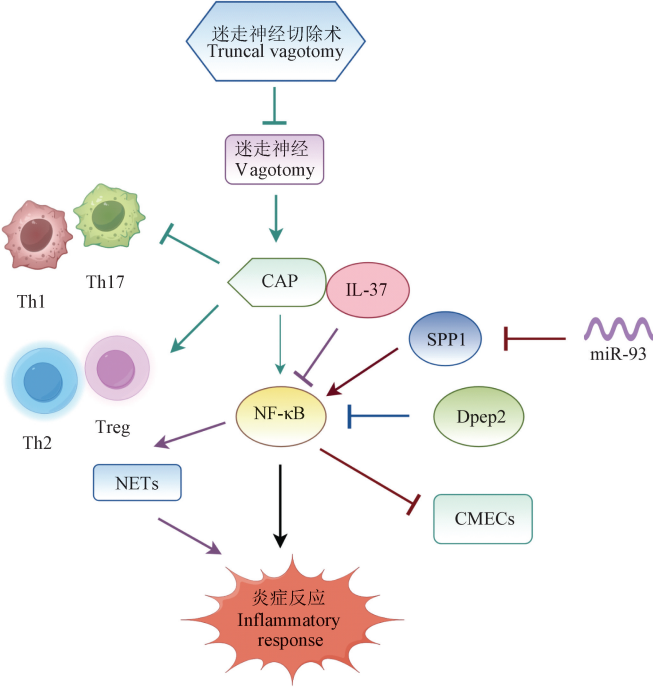
损害,见图 3。

综上,NF- κ B 信号通路在 VMC 中介导巨噬细胞、脾 Th 细胞、中性粒细胞及血管内皮细胞的相关炎症反应,调控 VMC 病理进展。

2.3 NF- κ B 信号与心肌细胞焦亡

细胞焦亡是一种以炎症小体激活为特征的调节性细胞死亡方式,在免疫应答与炎症反应中发挥重要作用,为 VMC 心肌细胞死亡的主要途径之一^[63]。焦亡可分为半胱天冬酶家族蛋白 (Caspases)-1 依赖的经典途径与 Caspases-4、5、11 依赖的非经典途径,其过程均与炎症小体的激活密切相关,NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3 (NOD-like receptor pyrin domain-containing protein 3, NLRP3) 是目前研究最充分的炎症小体。WANG 等^[64]首次报道,NLRP3 炎症小体参与了 CVB3 感染诱导的细胞焦亡,而抑制焦亡则能够减轻 VMC 小鼠的心肌炎症损害、改善心功能^[64-66]。

内源性和外源性 IL-37 均被证实可通过抑制炎症介质的产生改善炎症、调节免疫紊乱^[67]。IL-37



注:VMC 病理状态下,迷走神经切断术可调控 Th 细胞分化(增加 Th1/Th17 细胞、减少 Th2/Treg 细胞),激活 NF- κ B,促进炎症反应;在中性粒细胞中,IL-37 通过阻断 NF- κ B 抑制 NETs 形成;在 CMECs 中,miR-93 负靶向 SPP1 抑制 NF- κ B,减轻 CMECs 炎性损害;在巨噬细胞中,Dpep2 可抑制 NF- κ B 信号。

图 3 以 NF- κ B 信号为中心的非心肌细胞炎症反应分子机制(由 Figdraw 绘制)
Note. In the pathological state of VMC, vagotomy can regulate the differentiation of Th cells (increase Th1/Th17 cells and decrease Th2/Treg cells), activate NF- κ B, and promote the inflammatory response. In neutrophils, IL-37 inhibits the formation of NETs by blocking NF- κ B. In CMECs, miR-93 negatively targets SPP1 to inhibit NF- κ B and alleviate inflammatory damage of CMECs. In macrophages, Dpep2 can inhibit the NF- κ B signal.
Figure 3 Molecular mechanism of inflammatory response in non-cardiomyocytes centered on NF- κ B signaling(Drawn by Figdraw)

可显著减弱 VMC 心肌组织中 NLRP3 炎症小体 (NLRP3、ASC、Caspase-1) 的激活及焦亡效应蛋白消皮素 D (Gsdmd protein, GSDMD) 的上调,并可减少 NF- κ B 信号的活化,进一步增强 IL-37 与 IL-1R8 的相互作用^[68],由此显著改善了模型小鼠心肌组织的炎性细胞浸润和胶原组织沉积。CVB3 感染 BALB/c 小鼠和 HL-1 心肌细胞的实验显示, MG53 蛋白通过抑制 I κ B α 与 NF- κ B p65 的磷酸化阻断 NF- κ B 信号通路,进而负调控 NLRP3 炎症小体,最终起到减轻 VMC 心肌细胞焦亡,缓解炎症反应的作用^[69]。

由上可得, NF- κ B 信号通路参与调节 VMC 中心肌细胞焦亡,见图 4。

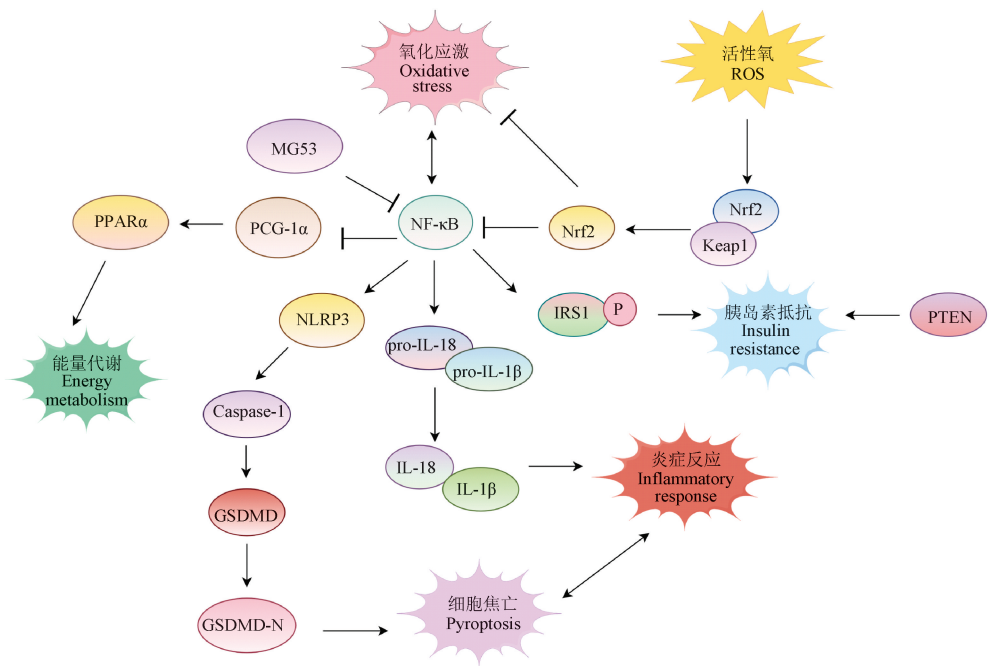
2.4 NF- κ B 信号通路 与胰岛素抵抗

特异性过表达心肌 I KK β 的小鼠模型 (KA 小鼠) 心室壁明显扩张变薄, 心功能障碍 (炎症 DCM

表型)。同时,活化的 I KK β /NF- κ B 通路可磷酸化抑制胰岛素受体底物 1 (insulin receptor substrate, IRS1), 从而损害胰岛素信号转导,表现出显著的胰岛素抵抗 (insulin resistance, IR)^[70], 敲除胰岛素信号的负调节因子磷酸酯酶与张力蛋白同源物 (phosphoethanolamine methyltransferase, PETN)^[71] 后可部分逆转 KA 小鼠的上述炎性 DCM 样改变,提示 I KK β /NF- κ B 信号通路介导的胰岛素信号受损与炎性心功能障碍密切相关。

2.5 NF- κ B 信号与线粒体能量代谢

为探究 VMC 中是否存在能量代谢的改变,对 VMC 患者及小鼠模型的心肌组织进行转录组学分析发现,多种线粒体蛋白的表达与活性显著下降,这表明 VMC 时心脏处于“能量饥饿”状态^[19]。后续的机制验证显示,VMC 时能量代谢的失调可能由 NF- κ B 信号通路的激活及过氧化物酶体增殖受体 γ



注:在 VMC 病理状态下, MG53 抑制 NF- κ B,进而负调控 NLRP3/Caspase-1/GSDMD 通路,抑制细胞焦亡,焦亡与炎症反应可相互促进; NF- κ B 磷酸化抑制 IRS1,损害胰岛素信号,导致胰岛素抵抗; PETN 可促进胰岛素抵抗; NF- κ B 抑制 PGC-1 α /PPAR α 通路,影响能量代谢; ROS 的累积促进 Nrf2 从 Nrf2/ Keap1 复合体中降解活化,进而抑制 NF- κ B 信号; NF- κ B 信号与氧化应激反应可相互促进; NF- κ B 信号可促进 pro-IL-18、pro-IL-1 β 转化为 IL-18、IL-1 β ,扩大炎症反应。

图 4 NF- κ B 信号与细胞焦亡、能量代谢、胰岛素抵抗和氧化应激 (由 Figdraw 绘制)

Note. In the pathological state of VMC, MG53 inhibits NF- κ B and thereby negatively regulates the NLRP3/Caspase-1/GSDMD pathway, inhibiting pyroptosis, pyroptosis and inflammatory response can mutually promote each other. Phosphorylation of NF- κ B inhibits IRS1, impairs the insulin signal, and leads to insulin resistance. PETN can promote insulin resistance. NF- κ B inhibits the PGC-1 α /PPAR α pathway and affects energy metabolism. Accumulation of ROS promotes the degradation and activation of Nrf2 from the Nrf2/Keap1 complex, thereby inhibiting the NF- κ B signal. NF- κ B signal and oxidative stress response can mutually promote each other. NF- κ B signal can promote the conversion of pro-IL-18 and pro-IL-1 β to IL-18 and IL-1 β , expanding the inflammatory response.

Figure 4 NF- κ B signaling and pyroptosis, energy metabolism, insulin resistance and oxidative stress (Drawn by Figdraw)

辅激活因子 (peroxisome-proliferator-activated receptor-gamma coactivator-1, PGC-1) 核受体网络的抑制有关^[19]。

2.6 NF- κ B 信号通路与氧化应激

VMC 状态下会产生大量 ROS、超氧阴离子及过氧化氢,ROS 是杀死病原体的效应物,也可介导应激反应,与免疫反应密切相关。同时,抗氧化系统的抑制可损害组织并加剧炎症。因此,持续的氧化应激反应可能是导致 VMC 心脏重塑的机制之一。虽然氧化应激被认为是心肌炎有希望的治疗靶点之一,但抗氧化治疗心肌炎的证据尚不充分。当前的抗氧化治疗策略包括抑制 ROS 的产生、激活抗氧化酶等。ROS 主要由线粒体呼吸链反应、NADPH 氧化酶、环氧合酶和黄嘌呤氧化酶等途径产生。据报道,NF- κ B 与核因子 E2 相关因子 2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)、Kelch 样 ECH 关联蛋白 1 (Kelch-like ECH-associated protein 1, Keap1) 等信号通路也介导了 VMC 中的氧化应激反应^[72]。

3 总结与展望

综上所述,NF- κ B 信号通路主要介导 VMC 中的炎症反应,其在心肌细胞中抑制与激活途径多样,多个 lncRNAs、miRNAs 和大量分子蛋白均参与调控 NF- κ B 信号通路的“激活程度”。同时,NF- κ B 信号通路也可在 VMC 状态下介导巨噬细胞、脾 Th 细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞等非心肌细胞的相关炎症反应。并且,NF- κ B 信号通路也可调控 VMC 中的细胞焦亡、能量代谢、氧化应激及胰岛素抵抗。

NF- κ B 信号通路分子机制庞杂,其在 VMC 中的调控作用仍未完全明确。NF- κ B 信号通路过度激活将造成严重的心肌损害,而 NF- κ B 信号通路过度抑制可能不利于病毒的清除,且 NF- κ B 信号通路可能具有另外的心脏保护作用^[73-74]。因此,以下 3 点或许是未来研究的重点内容:(1) 找到 NF- κ B 信号通路“适度”激活的平衡点,在维持免疫反应充分清除病毒的同时避免心肌损害;(2) 从“抗氧化应激”“抗凋亡”“调节能量代谢”等方面探究 NF- κ B 信号通路是否具有更多的心脏保护作用;(3) 采用更高级、多样的造模方法,将靶向药物抑制与正反向遗传学技术手段相结合,从而得出更具说服力的科学证据。

此外,近年来的大量药理学研究显示,沙库巴曲缬沙坦^[75-76]、伊维菌素^[77]、瑞舒伐他汀^[78]、绿茶有效成分表没食子儿茶素没食子酸酯

(epigallocatechin gallate, EGCG)^[79]、中药制剂(荆防颗粒^[80])及中药有效成分(苦参生物碱与西洋参皂苷组合^[81]、姜黄素^[82])等药物均可在 VMC 中抑制 NF- κ B 信号,减轻炎症反应,有进行更深入实验研究的必要,或具备更长远的临床治疗前景。

参 考 文 献 (References)

- [1] SAGAR S, LIU P P, COOPER L T. Myocarditis [J]. Lancet, 2012, 379(9817): 738-747.
- [2] SOZZI F B, GHERBESI E, FAGGIANO A, et al. Viral myocarditis: classification, diagnosis, and clinical implications [J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 908663.
- [3] AMMIRATI E, MOSLEHI J J. Diagnosis and treatment of acute myocarditis: a review [J]. JAMA, 2023, 329(13): 1098-1113.
- [4] SPOTTS P H, ZHOU F. Myocarditis and pericarditis [J]. Prim Care, 2024, 51(1): 111-124.
- [5] NAGAI T, INOMATA T, KOHNO T, et al. JCS 2023 guideline on the diagnosis and treatment of myocarditis [J]. Circ J, 2023, 87(5): 674-754.
- [6] SCHULTHEISS H P, BAUMEIER C, ALESHCHEVA G, et al. Viral myocarditis-from pathophysiology to treatment [J]. J Clin Med, 2021, 10(22): 5240.
- [7] TSCHÖPE C, AMMIRATI E, BOZKURT B, et al. Myocarditis and inflammatory cardiomyopathy: current evidence and future directions [J]. Nat Rev Cardiol, 2021, 18(3): 169-193.
- [8] OLEJNICZAK M, SCHWARTZ M, WEBBER E, et al. Viral myocarditis-incidence, diagnosis and management [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2020, 34(6): 1591-1601.
- [9] GUO Q, JIN Y, CHEN X, et al. NF- κ B in biology and targeted therapy: new insights and translational implications [J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 53.
- [10] YU H, LIN L, ZHANG Z, et al. Targeting NF- κ B pathway for the therapy of diseases: mechanism and clinical study [J]. Signal Transduct Target Ther, 2020, 5(1): 209.
- [11] GULDENPFENNIG C, TEIXEIRO E, DANIELS M. NF- κ B's contribution to B cell fate decisions [J]. Front Immunol, 2023, 14: 1214095.
- [12] CHENG W, CUI C, LIU G, et al. NF- κ B, A potential therapeutic target in cardiovascular diseases [J]. Cardiovasc Drugs Ther, 2023, 37(3): 571-584.
- [13] AQDAS M, SUNG M H. NF- κ B dynamics in the language of immune cells [J]. Trends Immunol, 2023, 44(1): 32-43.
- [14] BARNABEI L, LAPLANTINE E, MBONGO W, et al. NF- κ B: at the borders of autoimmunity and inflammation [J]. Front Immunol, 2021, 12: 716469.
- [15] VALAPERTI A. Drugs targeting the canonical NF- κ B pathway to treat viral and autoimmune myocarditis [J]. Curr Pharm Des, 2016, 22(4): 440-449.
- [16] GARMAROUFI F S, MARCHANT D, HENDRY R, et al. Cocksackievirus B3 replication and pathogenesis [J]. Future

- Microbiol, 2015, 10(4): 629–653.
- [17] FAIRWEATHER D, ROSE N R. Coxsackievirus-induced myocarditis in mice: a model of autoimmune disease for studying immunotoxicity [J]. *Methods*, 2007, 41(1): 118–122.
 - [18] MAIER H J, SCHIPS T G, WIETELMANN A, et al. Cardiomyocyte-specific I κ B kinase (I κ K)/NF- κ B activation induces reversible inflammatory cardiomyopathy and heart failure [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2012, 109(29): 11794–11799.
 - [19] REMELS A H V, DERKS W J A, CILLERO-PASTOR B, et al. NF- κ B-mediated metabolic remodelling in the inflamed heart in acute viral myocarditis [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(8): 2579–2589.
 - [20] BLASIUS A L, BEUTLER B. Intracellular toll-like receptors [J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 305–315.
 - [21] SESTI-COSTA R, FRANÇOZO M C S, SILVA G K, et al. TLR3 is required for survival following coxsackievirus B3 infection by driving T lymphocyte activation and polarization: The role of dendritic cells [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185819.
 - [22] FITZGERALD K A, KAGAN J C. Toll-like receptors and the control of immunity [J]. *Cell*, 2020, 180(6): 1044–1066.
 - [23] TABATABAEI F S, SHAFEGHAT M, AZIMI A, et al. Endosomal toll-like receptors intermediate negative impacts of viral diseases, autoimmune diseases, and inflammatory immune responses on the cardiovascular system [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2024, 20: 1–13.
 - [24] FUKUSHIMA Y, OKAMOTO M, ISHIKAWA K, et al. Activation of TLR3 and its adaptor TICAM-1 increases miR-21 levels in extracellular vesicles released from human cells [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 500(3): 744–750.
 - [25] TAO D D, LI Y, TIAN X J, et al. Effect of FoxO1 on cardiomyocyte apoptosis and inflammation in viral myocarditis via modulation of the TLR4/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int Heart J*, 2023, 64(4): 732–740.
 - [26] LUO H M, WU X, LIU W X, et al. Calcitonin gene-related peptide attenuates angiotensin II-induced ROS-dependent apoptosis in vascular smooth muscle cells by inhibiting the CaMKII/CREB signalling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 521(2): 285–289.
 - [27] LIM J R, LEE H J, JUNG Y H, et al. Ethanol-activated CaMKII signaling induces neuronal apoptosis through Drp1-mediated excessive mitochondrial fission and JNK1-dependent NLRP3 inflammasome activation [J]. *Cell Commun Signal*, 2020, 18(1): 123.
 - [28] ZHANG T, ZHANG Y, CUI M, et al. CaMKII is a RIP3 substrate mediating ischemia- and oxidative stress-induced myocardial necroptosis [J]. *Nat Med*, 2016, 22(2): 175–182.
 - [29] XIAO Q, LIU L, QIAN W, et al. CaMKII δ , stabilized by RNA N6-methyladenosine reader IGF2BP2, boosts coxsackievirus B3-induced myocardial inflammation via interacting with TIRAP [J]. *J Cardiovasc Transl Res*, 2024, 17(3): 540–553.
 - [30] NOMBELA P, MIGUEL-LÓPEZ B, BLANCO S. The role of m6A, m5C and Ψ RNA modifications in cancer: Novel therapeutic opportunities [J]. *Mol Cancer*, 2021, 20(1): 18.
 - [31] REYES GAIDO O E, NKASHAMA L J, SCHOLE K L, et al. CaMK II as a therapeutic target in cardiovascular disease [J]. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 2023, 63: 249–272.
 - [32] KURDI M, ZGHEIB C, BOOZ G W. Recent developments on the crosstalk between STAT3 and inflammation in heart function and disease [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 3029.
 - [33] LI Z, WANG C, MAO Y, et al. The expression of STAT3 inhibited the NF- κ B signalling pathway and reduced inflammatory responses in mice with viral myocarditis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 95: 107534.
 - [34] 梁翠, 刘源, 高路, 等. 脂肪因子 CTRP9 对异丙肾上腺素诱导小鼠心肌重构的影响 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(37): 3025–3031.
 - LIANG C, LIU Y, GAO L, et al. Effect of lipid factor CTRP9 on myocardial remodelling induced by isoproterenol in mice [J]. *Nation Med J Chin*, 2018, 98(37): 3025–3031.
 - [35] ZHAO D, FENG P, SUN Y, et al. Cardiac-derived CTRP9 protects against myocardial ischemia/reperfusion injury via calreticulin-dependent inhibition of apoptosis [J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(7): 723.
 - [36] LIU K, WANG J, GAO X, et al. C1q/TNF-related protein 9 inhibits coxsackievirus B3-induced injury in cardiomyocytes through NF- κ B and TGF- β 1/Smad2/3 by modulating THBS1 [J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 2540687.
 - [37] SU H, YUAN Y, WANG X M, et al. Inhibition of CTRP9, a novel and cardiac-abundantly expressed cell survival molecule, by TNF- α initiated oxidative signaling contributes to exacerbated cardiac injury in diabetic mice [J]. *Basic Res Cardiol*, 2013, 108(1): 315.
 - [38] XING T, WANG Y, DING W J, et al. Thrombospondin-1 production regulates the inflammatory cytokine secretion in THP-1 cells through NF- κ B signaling pathway [J]. *Inflammation*, 2017, 40(5): 1606–1621.
 - [39] GHOSE J, SINHA M, DAS E, et al. Regulation of miR-146a by RelA/NF κ B and p53 in STHdh (Q111)/Hdh (Q111) cells, a cell model of Huntington's disease [J]. *PLoS One*, 2011, 6(8): e23837.
 - [40] LABBAYE C, TESTA U. The emerging role of MIR-146A in the control of hematopoiesis, immune function and cancer [J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5: 13.
 - [41] WANG L, QIN Y, TONG L, et al. MiR-342-5p suppresses coxsackievirus B3 biosynthesis by targeting the 2C-coding region [J]. *Antiviral Res*, 2012, 93(2): 270–279.
 - [42] WU J, SHEN L, CHEN J, et al. The role of microRNAs in enteroviral infections [J]. 2015, 19(5): 510–516.
 - [43] FEI Y, CHAULAGAIN A, WANG T, et al. MiR-146a down-regulates inflammatory response by targeting TLR3 and TRAF6 in Coxsackievirus B infection [J]. *RNA*, 2020, 26(1): 91–100.
 - [44] XIANG J F, YU J C, ZHU J Y. Up-regulation of miR-27

- extenuates lipopolysaccharide-induced injury in H9c2 cells via modulating ICAM1 expression [J]. *Genes Genomics*, 2019, 41 (12): 1467–1474.
- [45] LI Q Q, XI J, LI B Q, et al. MiR-16, as a potential NF- κ B-related miRNA, exerts anti-inflammatory effects on LPS-induced myocarditis via mediating CD40 expression: a preliminary study [J]. *J Biochem Mol Toxicol*, 2020, 34(2): e22426.
- [46] XIA K, ZHANG Y, SUN D. MiR-217 and miR-543 downregulation mitigates inflammatory response and myocardial injury in children with viral myocarditis by regulating the SIRT1/AMPK/NF- κ B signaling pathway [J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45 (2): 634–646.
- [47] CLARK M B, MATTICK J S. Long noncoding RNAs in cell biology [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2011, 22(4): 366–376.
- [48] XU J, CAO X. Long noncoding RNAs in the metabolic control of inflammation and immune disorders [J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(1): 1–5.
- [49] XUE Y L, ZHANG S X, ZHENG C F, et al. Long non-coding RNA MEG3 inhibits M2 macrophage polarization by activating TRAF6 via microRNA-223 down-regulation in viral myocarditis [J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12341–12354.
- [50] ZHANG C, XIONG Y, ZENG L, et al. The role of non-coding RNAs in viral myocarditis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 312.
- [51] XUE Y, ZHANG J, KE J, et al. LncGBP9 knockdown alleviates myocardial inflammation and apoptosis in mice with acute viral myocarditis via suppressing NF- κ B signaling pathway [J]. *Inflamm Res*, 2022, 71(12): 1559–1576.
- [52] CAO H, YANG B, ZHAO Y, et al. The pro-apoptosis and pro-inflammation role of LncRNA HIF1A-AS1 in Cocksackievirus B3-induced myocarditis via targeting miR-138 [J]. *Cardiovasc Diagn Ther*, 2020, 10(5): 1245–1255.
- [53] CHEN J, ZHENG J, ZHENG N, et al. MiR-19b-3p/PKNOX1 regulates viral myocarditis by regulating macrophage polarization [J]. *Front Genet*, 2022, 13: 902453.
- [54] CHEN H H, KEYHANIAN K, ZHOU X, et al. IRF2BP2 reduces macrophage inflammation and susceptibility to atherosclerosis [J]. *Circ Res*, 2015, 117(8): 671–683.
- [55] YANG X, YUE Y, XIONG S. Dpep2 emerging as a modulator of macrophage inflammation confers protection against CVB3-induced viral myocarditis [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2019, 9: 57.
- [56] GE L S, ZHAO J L, LIU L, et al. Nicotine inhibits the production of proinflammatory cytokines of mice infected with coxsackievirus B3 [J]. *Life Sci*, 2016, 148: 9–16.
- [57] GE L S, CHEN X X, WU L P, et al. Right cervical vagotomy aggravates viral myocarditis in mice via the cholinergic anti-inflammatory pathway [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 25.
- [58] LI Y C, GU X H, GE L S, et al. Vagus nerve plays a pivotal role in CD4⁺ T cell differentiation during CVB3-induced murine acute myocarditis [J]. *Virulence*, 2021, 12(1): 360–376.
- [59] CARAI P, GONZÁLEZ L F, VAN BRUGGEN S, et al. Neutrophil inhibition improves acute inflammation in a murine model of viral myocarditis [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118 (17): 3331–3345.
- [60] NOLD M F, NOLD-PETRY C A, ZEPP J A, et al. IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(11): 1014–1022.
- [61] LI B, CAO X, AI G, et al. Interleukin-37 alleviates myocardial injury induced by coxsackievirus B3 via inhibiting neutrophil extracellular traps formation [J]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113: 109343.
- [62] MA S X, BAI Z F, WANG W, et al. Effects of microrna-93 on mouse cardiac microvascular endothelial cells injury and inflammatory response by mediating SPP1 through the NF- κ B pathway [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(3): 2847–2858.
- [63] YANG Y, LI W, YOU B, et al. Advances in cell death mechanisms involved in viral myocarditis [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9: 968752.
- [64] WANG Y, GAO B, XIONG S. Involvement of NLRP3 inflammasome in CVB3-induced viral myocarditis [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 307(10): H1438–H1447.
- [65] WANG Y, QIN Y, WANG T, et al. Pyroptosis induced by enterovirus 71 and coxsackievirus B3 infection affects viral replication and host response [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 2887.
- [66] YU Y, SHI H, YU Y, et al. Inhibition of calpain alleviates coxsackievirus B3-induced myocarditis through suppressing the canonical NLRP3 inflammasome/caspase-1-mediated and noncanonical caspase-11-mediated pyroptosis pathways [J]. *Am J Transl Res*, 2020, 12(5): 1954–1964.
- [67] CAVALLI G, DINARELLO C A. Suppression of inflammation and acquired immunity by IL-37 [J]. *Immunol Rev*, 2018, 281 (1): 179–190.
- [68] SUN L, YUAN H, ZHAO G. IL-37 alleviates Cocksackievirus B3-induced viral myocarditis via inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis [J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 20077.
- [69] XUE Y, SONG T, KE J, et al. MG53 protects against coxsackievirus B3-induced acute viral myocarditis in mice by inhibiting NLRP3 inflammasome-mediated pyroptosis via the NF- κ B signaling pathway [J]. *Biochem Pharmacol*, 2024, 223: 116173.
- [70] AL-HUSEINI I, HARADA M, NISHI K, et al. Improvement of insulin signalling rescues inflammatory cardiac dysfunction [J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 14801.
- [71] SHI Y, WANG J, CHANDARLAPATY S, et al. PTEN is a protein tyrosine phosphatase for IRS1 [J]. *Nat Struct Mol Biol*, 2014, 21(6): 522–527.
- [72] TADA Y, SUZUKI J. Oxidative stress and myocarditis [J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(4): 450–471.
- [73] LUO J L, KAMATA H, KARIN M. I κ B/NF- κ B signaling: balancing life and death-a new approach to cancer therapy [J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2625–2632.
- [74] CUI X, SHEN D, KONG C, et al. NF- κ B suppresses apoptosis and promotes bladder cancer cell proliferation by upregulating

survivin expression *in vitro* and *in vivo* [J]. Sci Rep, 2017, 7: 40723.

[75] LIU C, LONG Q, YANG H, et al. Sacubitril/Valsartan inhibits M1 type macrophages polarization in acute myocarditis by targeting C-type natriuretic peptide [J]. Biomed Pharmacother, 2024, 174: 116535.

[76] LIANG W, XIE B K, DING P W, et al. Sacubitril/valsartan alleviates experimental autoimmune myocarditis by inhibiting Th17 cell differentiation independently of the NLRP3 inflammasome pathway [J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 727838.

[77] GAO X, XUAN Y, ZHOU Z, et al. Ivermectin ameliorates acute myocarditis via the inhibition of importin-mediated nuclear translocation of NF-κB/p65 [J]. Int Immunopharmacol, 2024, 133: 112073.

[78] ZHUANG J, CHENG G, HUANG J, et al. Rosuvastatin exerts cardioprotective effect in lipopolysaccharide-mediated injury of cardiomyocytes in an MG53-dependent manner [J]. BMC Cardiovasc Disord, 2022, 22(1): 69.

[79] CHEN B, LI Y F, FANG Z, et al. Epigallocatechin-3-gallate protects sepsis-induced myocardial dysfunction by inhibiting the nuclear factor-κB signaling pathway [J]. Heliyon, 2024, 10 (5): e27163.

[80] YAO T, SUN B, LI Y, et al. Integrating network pharmacology and experimental validation to decipher the mechanism of action of Jingfang granule in the treatment of viral myocarditis [J]. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 2023, 396(9): 2151-2163.

[81] LIU M, FAN M, XU H, et al. A combination of sophora flavescens alkaloids and Panax quinquefolium saponins attenuates coxsackievirus B3-induced acute myocarditis in mice via NF-κB signaling [J]. Exp Ther Med, 2023, 25(6): 292.

[82] LIU Y, LI X, ZHAO Y. Curcumin alleviated lipopolysaccharide-evoked H9c2 cells damage via suppression of intercellular adhesion molecule 1/CD40/NF-κB signaling [J]. Hum Exp Toxicol, 2022, 41: 9603271211069043.

[收稿日期] 2024-06-19

《中国比较医学杂志》稿约

国内刊号 CN 11-4822/R 国际刊号 ISSN 1671-7856 邮局代号 82-917

一、杂志介绍

本刊是由中国实验动物学会与中国医学科学院医学实验动物研究所主办的全国性高级学术刊物(月刊)。征稿的范围是与人类生命与健康密切相关的实验动物与动物实验等生命科学各分支学科,重点刊载比较医学成果和进展。栏目设置包括研究报告、综述与专论、研究快报、研究简讯、技术与方法、经验交流、学术动态、国外研究进展、学术信息、简讯等栏目。要求来稿数据可靠、文字简练、观点明确、论证合理,有创新、有突破、有新意。

本刊是中国学术期刊综合评价数据库来源期刊、被《中国科技论文统计源期刊》(中国科技核心期刊)、《中文核心期刊要目总览》、中文生物医学期刊文献数据库(CMCC)、中国生物医学期刊数据库等数据库收录。

二、投稿要求及注意事项

文稿内容要具有创新性、科学性和实用性,论点明确,资料可靠,文字通顺精练,标点符号准确,用词规范,图表清晰。文章正文字数在 5000 字左右。

投稿网址: <http://zgsgydw.cnjournals.com/zgbjyxxz/ch/index.aspx>
期待您的来稿!