

DOI:10.13350/j.cjpb.220814

• 临床研究 •

病毒性心肌炎患者外周血 miR-223、
HMGB1 表达关系的研究*刘艳文¹, 王侃^{2**}, 张俊贤¹, 刘水清¹

(1. 江苏经贸职业技术学院, 江苏南京 211168; 2. 南京体育学院康复系)

【摘要】 目的 探究病毒性心肌炎患者外周血微小 RNA(miRNA)-223、高迁移率蛋白 B1(HMGB1)的表达变化。方法 本院收治的 100 例病毒性心肌炎患者为心肌炎组,同时体检健康者 85 例为对照组,采用 qRT-PCR 检测外周血 miR-223,采用酶联免疫吸附试验检测 HMGB1,比较心肌炎组与对照组以及心肌炎组患者治疗前后 miR-223、HMGB1 表达水平差异,并分析 miR-223、HMGB1 表达水平对患者转归的影响;采用 Pearson 相关性分析法分析患者治疗前后外周血 miR-223 与 HMGB1 表达水平的相关性。结果 心肌炎组患者 miR-223 相对表达量为 0.57 ± 0.13 , HMGB1 为 (3.69 ± 0.52) ng/ml,与对照组的 1.16 ± 0.20 和 (0.74 ± 0.15) ng/ml 比较差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);心肌炎组患者治疗后 miR-223 表达水平高于治疗前, HMGB1 表达水平低于治疗前(均 $P < 0.05$),且治疗前及治疗后 miR-223 与 HMGB1 表达水平均呈负相关(r 值分别为 -0.675 和 -0.637 , 均 $P < 0.01$);miR-223 高表达患者心律失常、恢复迁延率低于低表达者,痊愈率高于低表达者(均 $P < 0.05$);HMGB1 高表达患者心律失常、恢复迁延率高于低表达者,痊愈率低于低表达患者(均 $P < 0.05$)。结论 病毒性心肌炎患者外周血 miR-223 表达下调, HMGB1 表达上调, miR-223 与 HMGB1 表达水平呈负相关。miR-223 高表达患者和 HMGB1 低表达患者的转归情况较好,提示 miR-223、HMGB1 表达水平的变化对预测病毒性心肌炎患者的预后有一定价值。

【关键词】 病毒性心肌炎;微小 RNA-223;高迁移率蛋白 B1

【中图分类号】 R542.2

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)08-0938-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Aug. ;17(8):938-941, 946.]

Study on the relationship between the expression of miR-223 and HMGB1 in peripheral blood of patients with viral myocarditis

LIU Yan-wen¹, WANG Kan², ZHANG Jun-xian¹, LIU Shui-qing¹ (1. *Jiangsu Vocational Institute of Commerce, Nanjing 211168, China*; 2. *Department of Rehabilitation, Nanjing Sport Institute*)^{**}

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression changes of peripheral blood microRNA (miRNA)-223 and high mobility protein B1 (HMGB1) in viral myocarditis patients. **Methods** A total of 100 patients with viral myocarditis who were treated in this hospital were assigned as the myocarditis group, meanwhile, 85 healthy people who received physical examination were set as the control group. The expression levels of peripheral blood miR-223 were detected by qRT-PCR. The HMGB1 level was detected by enzyme-linked immunosorbent assay kit. The expression levels of miR-223 and HMGB1 were compared between the myocarditis group and the control group and among the patients of the myocarditis group before and after the treatment, and the influence of the expression levels of miR-223 and HMGB1 on the outcome of patients was analyzed. *Pearson* method was used to analyze the correlation between the expression levels of miR-223 and HMGB1 in peripheral blood of patients before and after treatment. **Results** The relative expression levels of miR-223 was 0.57 ± 0.13 , HMGB1 was (3.69 ± 0.52) ng/ml in the myocarditis group were significantly different from those in the control group [1.16 ± 0.20 and (0.74 ± 0.15) ng/ml] (all $P < 0.05$); the expression level of miR-223 of the myocarditis group was higher after the treatment than before the treatment, and the expression level of HMGB1 was lower after the treatment than before treatment (all $P < 0.05$); the expression levels of miR-223 and HMGB1 were negatively correlated both before and after treatment ($t = -0.675$ and -0.637 , respectively, both $P < 0.01$); the incidence rates of arrhythmia and deferment recovery of the patients with high expression of miR-223 was lower than those of the patients with low expression, and cure rate of the patients with high expression of miR-223 was higher than that of the patients with low expression (all $P < 0.05$); the incidence rates of arrhythmia and deferment recovery of the patients with high HMGB1 ex-

* **【基金项目】** 江苏省高等学校基础科学(自然科学)面上项目(No. 21KJB360014)。

** **【通讯作者】** 王侃, E-mail: eviolet7@126.com

【作者简介】 刘艳文(1986-)女,江苏连云港人,硕士研究生,讲师。研究方向:老年慢性病,老年营养与膳食。E-mail: lyw211168@163.com

pression was higher than those of the patients with low expression, and the cure rate of the patients with high expression of miR-223 was lower than that of the patients with low expression (all $P < 0.05$). **Conclusion** The expression of miR-223 in peripheral blood of patients with viral myocarditis is down-regulated, and the expression of HMGB1 is up-regulated. MiR-223 was negatively correlated with HMGB1. Patients with high expression of miR-223 and low expression of HMGB1 have better outcomes, which suggests that changes in the expression levels of miR-223 and HMGB1 have a certain value in predicting the prognosis.

【Key words】 viral myocarditis; microRNA-223; high mobility protein B1 (HMGB1)

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是由病毒感染引起的非缺血性炎症性心脏疾病,多数患者预后良好,部分患者可发展为心力衰竭,甚至出现心源性猝死,从而加重患者经济负担^[1]。病毒感染心肌细胞后,若机体自身免疫系统无法消除病毒感染,会触发心肌免疫系统,从而激活自身反应性T细胞、巨噬细胞、细胞因子,以及交叉反应抗体,因此病毒性心肌炎的发病机制被视为一种炎症过程^[2]。人微小RNA(micro或miRNA)是一类小的非编码RNA,已有多种miRNA(例如miR-223、miR-222、miR-381、miR-146a等)被证实通过调控心肌细胞凋亡、介导炎症反应参与病毒性心肌炎发病过程^[3]。作为miRNA的一员,miR-223是参与巨噬细胞极化的炎症反应的有效调节剂,在病毒诱导的心肌炎中充当抗炎因子^[2]。Gou等^[4]报道,miR-223在柯萨奇病毒B3型(CVB3)感染的小鼠心脏组织和心脏浸润巨噬细胞中显著下调,而miR-223上调能够保护小鼠免受CVB3诱导的心肌损伤,改善心脏功能,但其在病毒性心肌炎患者外周血中的表达水平尚不清楚。高迁移率蛋白B1(high mobility protein B1, HMGB1)位于人13q12染色体,是一种普遍存在的核蛋白,可由坏死组织释放或应激细胞主动分泌,在心肌炎、败血症、类风湿性关节炎等炎症性疾病中发挥重要作用^[5]。HMGB1在心肌炎小鼠模型中异常高表达,抑制HMGB1能够减轻小鼠炎症反应,改善心脏功能障碍^[6]。本研究通过分析病毒性心肌炎患者外周血miR-223、HMGB1表达的关系及水平变化,以及患者预后的关系,为病毒性心肌炎的诊断和预后改善提供参考。

对象与方法

1 研究对象

本院2018年4月-2020年3月收治的病毒性心肌炎患者100例为心肌炎组,男、女分别为57例和43例,平均年龄(30.78±7.64)岁,均符合相关诊断标准^[7]。以同期体检健康者85例为对照组,男、女分别为49例和36例,平均年龄(32.67±7.08)岁。

患者纳入标准:(1)年龄为20~58岁;(2)30d内未使用过血液制品以及干扰素、免疫抑制剂。排除标准:(1)近期有慢性细菌、病毒感染史;(2)合并血液系

统疾病;(3)合并肾脏疾病;(4)其他严重感染性疾病。

本研究经医院伦理委员会批准,入组者知情同意。

2 方法

2.1 样本采集及保存 对照组于体检当天,心肌炎组患者于入院次日及出院前采集空腹静脉血,离心分离血清,-80℃保存。

2.2 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测外周血miR-223表达水平 使用试剂盒(货号:DP503,北京天根生化科技有限公司生产)从血清中提取总RNA,按照逆转录试剂盒(货号:FSQ-301,上海东洋纺公司生产)将RNA反转录为cDNA,用SYBR Green染料(货号:QPK-201,上海东洋纺公司生产)配成10μL反应体系,然后进行扩增。扩增仪器为MA-688型实时荧光定量PCR仪器(苏州雅睿生物技术股份有限公司生产)。miR-223以U6为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。引物由上海生工生物公司合成,引物序列如表1。

表1 qRT-PCR引物
Table 1 Primers for qRT-PCR

引物 Primers	序列(5'-3') Sequences from 5' to 3'
miR-223	F: 5'-TGCGGUGUCUUGCAGGCCGUCAG-3' R: 5'-CCAGTGAGGGTCCGAGGT-3'
U6	F: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3' R: 5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTCCAT-3'

2.3 HMGB1及CK-MB、cTnI的检测 使用酶联免疫吸附试剂盒检测患者外周血HMGB1(货号:SEKH-0409,北京索莱宝科技有限公司生产)、心肌肌钙蛋白I(cTnI)(货号:JN17353,上海经宁实业有限公司生产)和肌酸激酶同工酶(CK-MB)(货号:m1023544,上海酶联生物科技有限公司生产)水平。

2.4 预后判定 心肌炎组患者出院后每2个月固定门诊随访1次,持续1年。根据超声心动图和心电图检查结果判断病情转归情况^[7],其中痊愈69例,恢复迁延15例,心律失常11例,扩张型心肌病5例。无死亡病例。

2.5 统计学分析 数据分析使用SPSS25.0软件。计量资料以均值±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用t检验;miR-223、HMGB1的相关性分析采用

Pearson 法;计数资料(例)的组间比较采用 χ^2 检验。
 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1 心肌炎组与对照组一般资料及 CK-MB、cTnI 水平

表 2 一般资料及 CK-MB、cTnI 水平比较
Table 2 General information and comparison of CK-MB and cTnI levels

分组 Group	例数 Case	性别 (男/女) Gender (Male/Female)	年龄 Age ($\bar{x} \pm s$, years)	饮酒史 (是/否) Drink (Yes/No)	吸烟史 (是/否) Smoke (Yes/No)	BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	CTnI ($\bar{x} \pm s$, pg/mL)	CK-MB ($\bar{x} \pm s$, U/L)
对照组	85	49/36	32.67±7.08	52/33	47/38	23.68±2.09	0.19±0.03	8.73±1.04
心肌炎组	100	57/43	30.78±7.64	64/36	53/47	24.16±2.45	0.77±0.15	31.28±4.69
<i>t</i> 或 χ^2 值	-	0.008	1.734	0.157	0.097	1.420	35.045	43.414
<i>P</i> 值	-	0.929	0.085	0.692	0.755	0.157	0.000	0.000

2 心肌炎组与对照组外周血 miR-223、HMGB1 水平比较

心肌炎组患者 miR-223 相对表达量为 0.57 ± 0.13 , 外周血 HMGB1 为 (3.69 ± 0.52) ng/ml; 对照组 miR-223 相对表达量为 1.16 ± 0.20 , 外周血 HMGB1 为 (0.74 ± 0.15) ng/ml。两组比较 miR-223 和 HMGB1 表达水平差异均有统计学意义(*t* 值分别为 24.115 和 50.528, 均 $P < 0.01$)。

3 心肌炎组患者治疗前后 miR-223、HMGB1 表达水平比较

心肌炎组患者治疗后 miR-223 相对表达量及 HMGB1 水平分别为 0.80 ± 0.15 和 (1.24 ± 0.17) ng/ml, 治疗前分别为 0.57 ± 0.13 和 (3.69 ± 0.52) ng/ml, 差异均有统计学意义(*t* 值分别为 11.587 和 44.783, 均 $P < 0.01$)。

4 心肌炎组患者外周血 miR-223 与 HMGB1 表达的相关性

治疗前心肌炎组患者外周血 miR-223 与 HMGB1 表达水平呈负相关($r = -0.675, P < 0.01$) (图 1A); 治疗后 miR-223 与 HMGB1 表达水平亦呈负相关($r = -0.637, P < 0.01$) (图 1B)。

5 不同预后患者 miR-223、HMGB1 表达水平比较

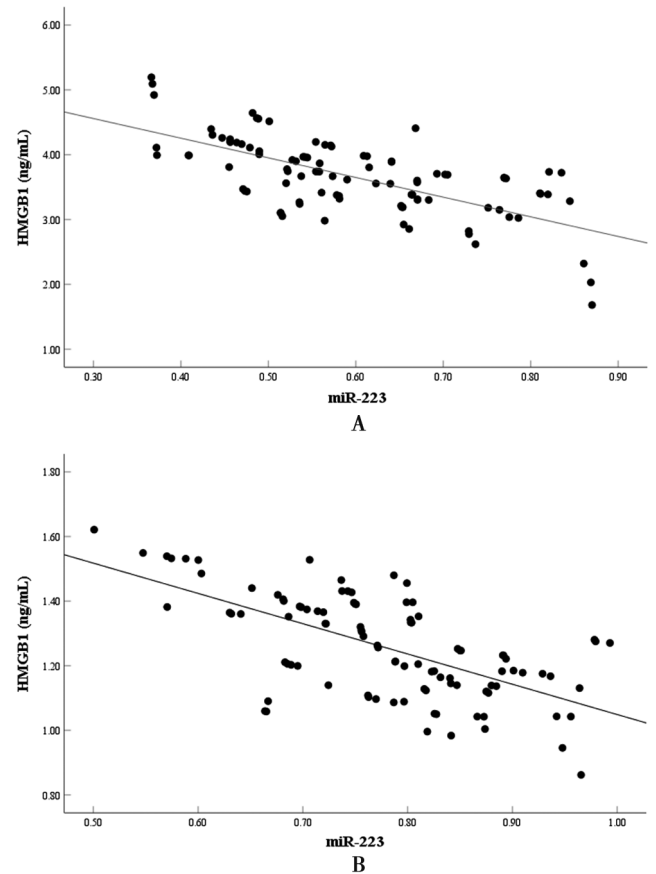
分别以治疗前患者外周血 miR-223、HMGB1 表达水平平均值为标准, 将 100 例患者分为 miR-223 高表达组(59 例)和低表达组(41 例), 以及 HMGB1 高表达组(45 例)和低表达组(55 例)。与 miR-223 低表达组相比, miR-223 高表达组痊愈率较高, 心律失常、恢复迁延率较低($P < 0.05$)。HMGB1 高表达组与低表达组比较, 痊愈率较低, 心律失常、恢复迁延率较高($P < 0.05$) (表 3)。

讨 论

比较

受试者一般资料及 CK-MB、cTnI 水平见表 2。两组受试者比较 CK-MB、cTnI 水平差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$); 性别、年龄等一般资料两组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

病毒性心肌炎可由多种病毒感染引起, 其中 CVB3 是诱发该病的重要原因, CVB3 感染心肌细胞后激活炎症信号通路, 释放炎症趋化因子, 最终导致心肌细胞损伤^[8]。据统计, 病毒性心肌炎的发病率为 10/10 万~22/10 万, 且以中青年为主, 多数患者预后良好, 但仍有少数患者会出现充血性心力衰竭、扩张型心肌病等, 甚至发生心源性猝死^[9-10]。



A 治疗前 B 治疗后
图 1 心肌炎组患者治疗前后 miR-223 与 HMGB1 的相关性
A Before treatment B After treatment
Fig. 1 Correlation between miR-223 and HMGB1 before and after treatment in myocarditis group

表3 不同预后患者 miR-223、HMGB1 表达水平比较[例(%)]
Table 3 Comparison of miR-223 and HMGB1 expression levels among the patients with different prognosis

预后 Prognosis	例数 Case (n=100)	miR-223		χ^2	P	HMGB1		χ^2	P
		高表达 High expression (n=59)	低表达 Low expression (n=41)			高表达 High expression (n=45)	低表达 Low expression (n=55)		
痊愈	69	48(81.36)	21(51.22)	10.271	<0.01	24(53.33)	45(81.82)	9.388	<0.01
恢复迁延	15	5(8.47)	10(24.39)	4.806	<0.05	11(24.44)	4(7.27)	5.724	<0.05
心律失常	11	3(5.08)	8(19.51)	5.112	<0.05	9(20.00)	2(3.64)	7.084	<0.01
扩张型心肌病	5	3(5.08)	2(4.88)	0.002	>0.05	1(2.22)	4(7.27)	1.442	>0.05

miRNA 是心脏功能的关键表观遗传调节因子,参与调节心脏生理学和病理学的几乎所有方面,已有研究证实许多 miRNA 在心肌炎中发挥关键作用^[11]。例如,miR-146a 在 CVB3 感染的细胞中的表达上调,并通过直接靶向抑制 Toll 样受体 3(TLR3)、TLR6,阻断 NF- κ B 通路减轻心肌细胞的炎症反应^[3]。miR-223 在多种疾病中发挥抗炎功能^[2],如在脓毒症患者血浆 miR-223 表达水平与炎症因子(IL-8、IL-6、IL-1 β)水平呈正相关;与生存者相比,死亡者血浆 miR-223 表达水平较高,并可用于判断预后^[12]。王瑾等^[13]的研究显示,免疫球蛋白 A 肾病(IgAN)患者中 miR-223 表达水平降低,体外试验和大鼠模型试验发现 miR-223 可靶向抑制炎性小体 NLRP3,减轻 IgAN 导致的大鼠肾脏损伤。此外,miR-223 还在心肌炎中发挥抗炎作用。Chen 等^[14]报道,自身免疫性心肌炎(EAM)小鼠模型的 miR-223-3p 表达下调,通过靶向负调控 NLRP3 表达,调节树突状细胞功能,从而改善炎症反应,而 NLRP3 是先天免疫细胞中的多蛋白复合物和传感器。Gou 等^[4]报道,miR-223 在 CVB3 感染的小鼠心脏组织和巨噬细胞中显著下调,而 miR-223 表达上调能够保护小鼠免受 CVB3 诱导的心肌损伤,同时伴随着 CK-MB 水平降低,炎症反应的减轻。本研究显示,miR-223 在心肌炎患者外周血中表达水平低于对照组,与以上研究结果一致,提示 miR-223 与病毒性心肌炎发病机制有关。病毒性心肌炎患者治疗后 miR-223 表达水平高于治疗前,同时 miR-223 高表达组痊愈率高于低表达组,高表达组恢复迁延、心律失常率低于低表达组,提示 miR-223 高表达有利于控制疾病,而低表达不利于疾病恢复。李庆勇等^[15]关于非瓣膜性房颤的研究显示,治疗后患者血清 miR-223 表达水平升高,与本研究结果一致。以上提示 miR-223 可能通过调控疾病相关 mRNA 表达或靶向抑制 NLRP3,减少炎症因子释放,缓解心肌炎,从而在病毒性心肌炎中发挥抗炎功能。

HMGB1 参与 DNA 的复制和修复、转录调控、核小体组装、炎症反应、组织再生等过程,在心肌炎、心房颤动、冠心病、心肌缺血等心血管疾病中抑制细胞外 HMGB1 水平可减少炎症^[6]。谷凌云等^[16]关于急性

心肌梗死(AMI)的研究结果显示, HMGB1 在 AMI 患者血清中的表达水平升高,并且与 AMI 有显著相关性。HMGB1 在心肌炎发病中的作用已在实验性 EAM 小鼠模型中证实。HMGB1 在 EAM 小鼠心脏组织和血液中增加,用抗 HMGB1 抗体进行阻断可减少 T 辅助 17 细胞的浸润,降低血清炎症因子水平以及心脏纤维化程度^[5]。王茜等^[17]对病毒性心肌炎患儿的研究结果显示,急性期、恢复期、健康儿童的 HMGB1 表达依次减少, HMGB1 联合肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、TNF- β 1 可用于病情判断和预后评估。本研究中心心肌炎组 HMGB1 表达水平高于对照组,与王茜等的研究结果一致,表明 HMGB1 可影响该病进展。病毒性心肌炎患者治疗后外周血 HMGB1 表达水平低于治疗前,马瑞等^[18]同样发现治疗后病毒性心肌炎患者的 HMGB1、心肌酶及心肌损伤标志物水平均显著降低,说明 HMGB1 水平变化可反映病毒性心肌炎病况。与 HMGB1 低表达组相比, HMGB1 高表达组痊愈率较低,而心律失常及恢复迁延率较高,说明 HMGB1 表达水平越高对患者预后越不利,有作为预测预后标志物的潜能。以上表明 HMGB1 在病毒性心肌炎中作为炎症因子参与炎症反应,对该病起促进作用。有研究发现,动脉粥样硬化发病过程中 miR-223 通过负调控 NLRP3 表达抑制 NLRP3 相关炎症信号通路,间接抑制 HMGB1 的释放^[19]。本研究中 Pearson 分析显示,无论治疗前还是治疗后患者外周血 miR-223 与 HMGB1 表达水平均呈负相关性,提示病毒性心肌炎可能存在与动脉粥样硬化相似的调控机制,具体机制有待进一步研究。

综上所述,病毒性心肌炎患者外周血 miR-223 表达下调, HMGB1 表达上调, miR-223 与 HMGB1 表达呈负相关,且治疗前 miR-223 高表达、HMGB1 低表达患者的转归情况较好。因此, miR-223、HMGB1 可作为评估病毒性心肌炎预后的潜在标志物。

【参考文献】

[1] Zhang C, Xiong Y, Zeng L, et al. The role of non-coding RNAs in viral myocarditis[J]. Front Cell Infect Microbiol, 2020, 10(1): 1-14.

[2] Gariani K, Lebowitz D, von Dach E, et al. Remission in diabetic foot infections: Duration of antibiotic therapy and other possible associated factors[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21(2): 244-251.

[3] Markakis K, Bowling FL and Boulton AJ. The diabetic foot in 2015: an overview[J]. *Diabetes /Metabolism Res Rev*, 2016, 32(1): 169-178.

[4] Chastain CA, Klopfenstein N, Serezani CH, et al. A clinical review of diabetic foot infections[J]. *Clin Podiatr Med Surg*, 2019, 36(3): 381-395.

[5] Anwar K, Hussein D, Salih J. Antimicrobial susceptibility testing and phenotypic detection of MRSA isolated from diabetic foot infection [J]. *Int J Gen Med*, 2020, 13(1): 1349-1357.

[6] Keen EF, Robinson BJ, Hospenthal DR, et al. Prevalence of multidrug-resistant organisms recovered at a military burn center [J]. *Burns*, 2010, 36(6): 819-825.

[7] 徐俊, 许樟荣. 国际糖尿病足工作组《糖尿病足感染诊断与治疗指南(2019版)》解读[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2020, 40(6): 425-429.

[8] Parsa H, Samani S. Microbiological features and risk factors in

patients with diabetic foot ulcers[J]. *Wounds*, 2015, 27, (12): 308-312.

[9] Martins-Mendes D, Monteiro-Soares M, Boyko EJ, et al. The independent contribution of diabetic foot ulcer on lower extremity amputation and mortality risk[J]. *J Diabetes Complications*, 2014, 28(5): 632-638.

[10] 王艳, 尹丽, 钱灿, 等. 145例糖尿病足创面病原菌特点及药敏分析[J]. *中国医院药学*, 2016, 36(17): 386-387.

[11] Ruiz-Bedoya CA, Goron O, Mota F, et al. Molecular imaging of diabetic foot infections: new tools for old questions[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(23): 165.

[12] 毕然然. 糖尿病足感染病原菌变迁及相关因素分析[D]. 河北医科大学, 2019.

[13] 刘春林, 徐波, 陈弟, 等. 感染性糖尿病足病原菌分布及耐药性分析[J]. *检验医学*, 2019, 34(6): 513-517.

[14] 曹蕾. 不同级别糖尿病足感染患者病原菌分布及耐药性分析[D]. 承德医学院, 2019.

[15] 张凯. 住院糖尿病足感染患者病原菌分布于耐药性分析[D]. 海南医学院, 2021.

【收稿日期】 2022-03-23 【修回日期】 2022-06-11

(上接 941 页)

[2] Xue YL, Zhang SX, Zheng CF, 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.

[3] 胡杰, 朱杨洋, 袁琼, 等. 非编码RNA与病毒性心肌炎[J]. *生物工程学报*, 2021, 37(9): 3101-3107.

[4] Gou W, Zhang Z, Yang C, et al. MiR-223/Pknox1 axis protects mice from CVB3-induced viral myocarditis by modulating macrophage polarization[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 366(1): 41-48.

[5] Raucci A, Di Maggio S, Scavellio F, et al. The Janus face of HMGB1 in heart disease: a necessary update[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2019, 76(2): 211-229.

[6] 肖湖南, 刘宏斌, 蔡雨伦. 高迁移率族蛋白1与心脏疾病的研究进展[J]. *解放军医学院学报*, 2020, 41(11): 1131-1135.

[7] 《中华心血管病杂志》编辑委员会心肌炎心肌病对策专题组. 关于成人急性病毒性心肌炎诊断参考标准和采纳世界卫生组织及国际心脏病学会联合会工作组关于心肌病定义和分类的意见[J]. *中国循环杂志*, 2001, 16(4): 307-308.

[8] 李卫东, 颜源均, 赵世桥, 等. NLRP3对病毒感染心肌细胞凋亡及炎症反应的作用[J]. *西部医学*, 2021, 33(7): 963-969.

[9] Wu K, Deng D, Yu B, et al. Evaluation of the efficacy and safety of chineseherbal injection combined with trimetazidine for viral myocarditis: A network meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12(1): 1-13.

[10] Sun X, Xie N, Guo M, et al. Establishment of a nomogram for predicting early death in viral myocarditis[J]. *Cardiol Res Pract*, 2021, 2021(1): 1-8.

[11] Wang J, Han B. Dysregulated CD4+ T cells and microRNAs in myocarditis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11(1): 1-15.

[12] 李梅, 武晓灵. miR-223与脓毒症炎症反应的相关性[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2020, 34(4): 370-373.

[13] 王瑾, 王加强, 邱洪, 等. miR-223通过调控NLRP3炎症小体减轻免疫球蛋白A肾病大鼠肾脏损伤[J]. *中国免疫学杂志*, 2020, 36(24): 2960-2965.

[14] Chen L, Hou X, Zhang M, et al. MicroRNA-223-3p modulates dendritic cell function and ameliorates experimental autoimmune myocarditis by targeting the NLRP3 inflammasome[J]. *Mol Immunol*, 2020, 117(1): 73-83.

[15] 李庆勇, 汤宝鹏, 牛锁成, 等. 不同抗凝药物对非瓣膜性房颤患者血清炎症因子及miR-29b、miR-223表达的影响[J]. *广东医学*, 2021, 42(4): 415-419.

[16] 谷凌云, 钱惠东, 李伟章, 等. 高迁移率族蛋白B1与急性心肌梗死的相关性分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2021, 31(10): 65-69.

[17] 王茜, 姜红, 朱聚, 等. 病毒性心肌炎患儿血清炎症细胞因子和高迁移率族蛋白1水平变化[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(5): 826-828.

[18] 马瑞, 郭祥富, 彭松, 等. 参芍宁心饮加减联合辅酶Q10治疗病毒性心肌炎对患者HMGB1、MCP-1的影响[J]. *四川中医*, 2021, 39(5): 66-69.

[19] 吴伟滨, 汪睿, 武日东, 等. miR-223下调NLRP3炎性体表达抑制人血管平滑肌细胞分泌高迁移率族蛋白B1[J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(15): 1399-1406.

【收稿日期】 2022-03-26 【修回日期】 2022-06-16