

## 非编码 RNA 与病毒性心肌炎

胡杰, 朱杨洋, 袁琼, 晏丹, 李朝芝, 郭恒忠, 卢莉莉

武汉科技大学 医学院 新药创制研究所, 湖北 武汉 430065

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

Hu J, Zhu YY, Yuan Q, et al. Non-coding RNAs in viral myocarditis. Chin J Biotech, 2021, 37(9): 3101-3107.

**摘要:** 病毒性心肌炎 (Viral myocarditis, VMC) 是一种由病毒感染所引起的以心肌细胞炎症为特征的疾病。由于病毒性心肌炎的发病机制尚未完全研究清楚, 因此该病的诊断及治疗对于临床医生来说仍具有极大的挑战性。非编码 RNAs (Non-coding RNAs, ncRNAs) 是一类不具有编码蛋白质功能的 RNA, 越来越多的研究表明 ncRNAs 参与到调控 VMC 的发生和发展过程中, 这可能成为 VMC 的治疗或诊断的新研究靶点。文中对近 3 年来关于 ncRNAs 在 VMC 的发病机制及诊断中可能发挥的作用进行了综述。

**关键词:** 病毒性心肌炎, 非编码 RNA, 致病机制, 柯萨奇病毒, 治疗靶点

## Non-coding RNAs in viral myocarditis

Jie Hu, Yangyang Zhu, Qiong Yuan, Dan Yan, Chaozhi Li, Hengzhong Guo, and Lili Lu

*Institute of Pharmaceutical Innovation, College of Medicine, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065, Hubei, China*

**Abstract:** Viral myocarditis (VMC) is a disease characterized by inflammation of myocardial cells caused by viral infection. Since the pathogenesis mechanism of VMC has not been fully elucidated, the diagnosis and treatment of this disease remains extremely challenging. Non-coding RNAs (ncRNAs) are a class of RNAs that do not encode proteins. An increasing number of studies have shown that ncRNAs are involved in regulating the occurrence and development of VMC, thus providing potential new targets for the treatment and diagnosis of VMC. This review summarizes the possible roles of ncRNAs in the pathogenesis and diagnosis of VMC revealed recently.

**Keywords:** viral myocarditis, non-coding RNAs, pathogenesis, coxsackievirus, therapeutic target

最新统计显示, 每 10 万人就有 10–22 人患有心肌炎<sup>[1-2]</sup>。病毒感染被认为是引起心肌炎最常见的病因, 且主要累及儿童及青壮年人群<sup>[2]</sup>。常见的可引起病毒性心肌炎 (Viral myocarditis, VMC) 的病原包括: 肠道病毒 (Enterovirus) 如柯萨奇病

毒 (Coxsackievirus) 和埃可病毒 (Echo virus)、腺病毒 (Adenovirus) 和细小病毒 B19 (Parvovirus B19) 等<sup>[3]</sup>。在临床上, 病毒性心肌炎的表现形式多样, 其主要原因是在病毒感染经历最初的急性期后, 病毒可能被清除, 患者在临床上仅表现为

**Received:** October 30, 2020; **Accepted:** January 19, 2021

**Supported by:** National Natural Science Foundation of China (No. 81700446), Foundation of Health and Family Planning Commission of Hubei Province, China (No. WJ2017M175).

**Corresponding author:** Lili Lu. Tel: +86-27-68893529; E-mail: lulili@wust.edu.cn

国家自然科学基金 (No. 81700446), 湖北省卫计委面上项目 (No. WJ2017M175) 资助。

疲劳和气短等非特异性症状；但是病毒感染也可能持续存在，或者病毒感染可能导致持续的自身免疫介导的炎症过程，使得患者持续出现心力衰竭症状，并可能会发展成为扩张性心肌病甚至是心衰；更有甚者会出现暴发性心肌炎，病情迅速进展，死亡率高。因此，对于病毒性心肌炎发病机制、诊断和治疗的研究极为必要。

非编码 RNAs (Non-coding RNAs, ncRNAs) 是指那些不具备翻译成蛋白质功能的 RNAs，包括有微小 RNA (Micro RNA, miRNA)、长链非编码 RNA (Long non-coding RNA, lncRNA) 和环状 RNA (Circular RNA, circRNA) 等<sup>[4]</sup>。ncRNAs 曾被视为转录垃圾<sup>[5]</sup>，然而随着研究的深入，人们逐渐发现 ncRNA 是参与调控细胞分化、增殖、代谢和凋亡以及转录和转录后修饰的关键因子。据报道，ncRNAs 可通过调控心肌细胞凋亡、自噬及炎症参与到多种心血管疾病的发生发展过程中<sup>[6]</sup>，而且不少研究表明，ncRNAs 在病毒感染及宿主抗病毒免疫中起到重要作用。由于在病毒性心肌炎中，病毒对心肌细胞的直接损伤作用、病毒诱导心肌细胞发生凋亡及病毒与机体免疫系统相互作用在该疾病的发生发展中起到了至关重要的作用，因此，本文将从上述 3 个角度对不同类型的 ncRNAs 在病毒性心肌炎发病机制中的研究进展进行综述。

## 1 miRNAs 与 VMC

miRNAs 是一类长约 20–25 个核苷酸的单链 RNA 分子，它可以通过与靶基因 mRNA 直接结合来调节靶基因的表达，在多种病理生理过程中起关键作用。在 VMC 中，很多 miRNAs 被观察到存在差异表达，不仅如此，研究发现这些 miRNAs 分子可通过调控心肌细胞凋亡、调节宿主免疫或是影响病毒感染的过程来影响 VMC 的进展。

### 1.1 miRNAs 可通过调控心肌细胞凋亡参与 VMC

在 VMC 发生与发展的过程中，心肌细胞凋亡

是导致心肌损伤的重要原因之一，有些 miRNAs 分子可通过调控心肌细胞凋亡加重心肌细胞损伤。Zhang 等<sup>[7]</sup>发现 miR-222 在柯萨奇病毒 B 组 3 型 (Coxsackievirus B3, CVB3) 感染的 Balb/c 小鼠及 H9c2 细胞中表达水平显著升高；他们的研究指出，在同源性磷酸酶-张力蛋白 (Phosphatase and tensin homolog, PTEN) 蛋白 mRNA 的 3'端非翻译区 (3'-untranslated region, 3'-UTR) 存在 miR-222 结合位点，而 miR-222 抑制剂可以提高 PTEN 蛋白的表达，这提示在 VMC 发生过程中，miR-222 可以通过抑制 PTEN 蛋白的表达来促进心肌细胞凋亡，加重小鼠心肌损伤。Jiang 等<sup>[8]</sup>在 CVB3 感染的新生大鼠心肌细胞中证实 miR-34a 表达上调后通过 SIRT1-p53 途径促进心肌细胞凋亡，加重心肌损伤。不过也有一些 miRNAs 分子可通过减少细胞凋亡而起到心肌保护作用。比如 Li 等<sup>[9]</sup>的研究发现 miR-1/133 mimics 可通过上调钾通道基因 *Kcnd2/Kcnj2* 和 *Bcl-2* 的表达来减少 VMC 小鼠心肌细胞的凋亡，从而减轻小鼠心脏损伤，缓解症状。He 等<sup>[10]</sup>发现 miR-21 可以抑制 CVB3 诱导的细胞凋亡。在他们的前期研究中就注意到 miR-21 在 VMC 小鼠心肌中高表达，通过进一步的体内体外研究，他们发现 miR-21 是通过靶向性调节 *MAP2K3* 的 3'-UTR 来影响 *MAP2K3/P38* 有丝分裂原活化蛋白激酶 (Mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路，减少 CVB3 感染所引起的 Hela 细胞及小鼠心肌细胞凋亡，起到保护心肌的作用。而且用慢病毒包装的 miR-21 过表达质粒预处理小鼠后，不仅可以降低心肌细胞凋亡比例，还可以显著降低心肌组织中的病毒滴度。这项研究表明 miR-21 对心肌的保护作用一方面源于减少了心肌细胞的凋亡，另一方面可能是通过抑制病毒复制、减轻病毒对心肌细胞的直接损伤来实现的。这提示 miR-21 有成为病毒性心肌炎治疗靶点的潜能。

## 1.2 miRNAs 通过调控心肌细胞炎症反应参与 VMC

考虑到 VMC 的本质是病毒感染后, 感染的组织中出现炎症浸润, 大量的炎性因子及炎症细胞参与了该疾病的发生与发展, 所以我们接下来探讨与心肌细胞炎症反应相关的 mRNA 分子。Zhang 等<sup>[11]</sup>研究发现在 VMC 患儿的外周血中可检测到 miR-146b/155 表达升高, 通过皮尔森相关性分析他们发现 miR-146b/155 水平与调节性 T 细胞 (T regulatory cell, Treg) 所分泌的白介素-17 (Interleukin-17, IL-17)、IL-21 等促炎因子呈正比, 而与 IL-10、转化生长因子  $\beta$  (Transforming growth factor beta, TGF- $\beta$ ) 等抗炎因子呈反比。这提示 miR-146b/155 可能通过调控炎性因子的产生影响 VMC 的发生发展。Tong 等<sup>[12]</sup>在 CVB3 感染的 H9c2 细胞模型中观察到 miR-15 的表达明显上调, 当细胞内 miR-15 的表达被抑制后, 不仅受染细胞的凋亡减少, 受染细胞内炎性因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6 和 IL-18 的产生也减少; 他们认为 miR-15 是通过直接靶向性抑制 *NLRX1* 的表达、介导 NLRP3 炎性小体激活来促进 VMC 发展。在 CVB3 诱导的 VMC 中, 巨噬细胞极化对于调控心肌细胞的炎症反应也起到了极为重要的作用。在 Gou 等<sup>[13]</sup>的研究中发现 miR-223 可通过靶向抑制 *Pknox1* 基因, 促使巨噬细胞从 M1 型向 M2 型转化, 减少炎症因子释放, 从而缓解心肌炎症; 于是他们通过在 VMC 小鼠模型中过表达 miR-223 来缓解 VMC 小鼠的心肌炎症, 改善心功能。在感染发生过程中, Toll 样受体 3 (Toll-like receptor 3, TLR3) 作为受体分子可结合外源性病原体 dsRNA, 然后联合肿瘤坏死因子受体相关蛋白 6 (TNF receptor associated factor 6, TRAF6) 分子激活 NF- $\kappa$ B 通路启动炎症发生。在 Fei 等<sup>[14]</sup>的研究中发现, CVB3 感染的细胞中 miR-146a 的表达显著增加, 且 miR-146a 可通过靶向性抑制 *TLR3* 及 *TRAF6*, 双重阻断 NF- $\kappa$ B 通路, 起到减轻病毒性心肌炎中心

肌细胞的炎症反应。这提示 miR-146a 在 CVB3 感染引起的 VMC 中可能是一个内源性的保护因素。Zhang 等<sup>[15]</sup>发现与健康儿童相比, VMC 患儿的外周血中 miR-381 水平显著降低, 而炎症因子环加氧酶-2 (Cyclooxygenase-2, COX-2) 的表达升高。通过进一步研究他们发现, miR-381 可与人及小鼠的 *COX-2* 基因 3'-UTR 区域直接结合, 下调 *COX-2* 的表达水平, 减轻心肌炎症。在对急性心肌炎患者血清外泌体 miRNAs 进行分析的一项研究<sup>[16]</sup>中发现, 患者血清外泌体中的 miR-30a/181d 的水平显著高于对照组, 在 CVB3 感染的细胞及小鼠模型中也是如此。该研究认为 miR-30a/181d 是通过直接结合 *SOCS3* 基因的 3'-UTR 区域来调节其下游的炎症因子表达, 介导心肌细胞炎症反应。进一步动物实验结果表明, 使用 miR-30a/181d 的抑制剂可增加模型小鼠的存活率<sup>[16]</sup>。这项研究提示 miR-30a/181d 不仅有成为 VMC 分子诊断标志物的潜能, 还可能成为药物治疗的靶标。

## 1.3 miRNA 通过影响病毒复制参与 VMC

除了上述两种途径外, miRNAs 还可通过其他机制参与到 VMC 发病过程中, 比如影响病毒复制, 因为病毒对心肌细胞的直接损伤作用也是导致 VMC 发生的机制之一。在 Germano 等<sup>[17]</sup>的研究中提出, CVB3 可引起受染细胞分泌含有病毒的囊泡, 这些细胞外囊泡可通过细胞间信号传递, 协助病毒感染及扩散到新的宿主细胞; 他们分析了这些囊泡里 miRNAs 的表达情况, 发现 miR-590-5p 的表达水平显著升高, 而且 miR-590-5p 可通过 *SPRY1* 基因抑制宿主细胞凋亡, 促进 CVB3 复制, 有利于病毒感染的发展。此外, 在前面提及的 He 等<sup>[10]</sup>的研究中也指出, 在 CVB3 感染的 Hela 细胞中过表达 miR-21 可通过抑制 MAPK 活性来减少 CVB3 的复制。

通过上面的研究 (详见表 1) 我们发现, 众多的 miRNAs 分子通过调控其靶基因广泛参与到 VMC 的发生及发展中, 并对疾病的发展起到正向

表 1 参与 VMC 发病机制的 miRNAs

Table 1 The role of miRNAs in the pathogenesis of VMC

miRNAs	Models	Expression	Target genes	Pathogenic mechanisms	References
miR-222	Balb/c mice, H9c2 cell	Upregulated	<i>PTEN</i>	Pro-apoptosis	[7]
miR-34a	Neonatal Sprague-Dawley rat	Upregulated	<i>SIRT1-p53</i>	Pro-apoptosis	[8]
miR-1/133	Balb/c mice	Downregulated	<i>Kcnd2, Kcnj2, Bcl2</i>	Anti-apoptosis	[9]
miR-21	Hela cell, Balb/c mice	Upregulated	<i>MAP2K3</i>	Anti-apoptosis/anti-CVB3 reproduction	[10]
miR-146b/155	Human	Upregulated		Pro-inflammation	[11]
miR-15	H9c2 cell	Upregulated	<i>NLRX1</i>	Pro-inflammation	[12]
miR-223	Balb/c mice	Downregulated	<i>Pknox1</i>	Anti-inflammation	[13]
miR-146a	Hela cell	Upregulated	<i>TLR3, TRAF6</i>	Anti-inflammation	[14]
miR-381	Human, Balb/c mice	Downregulated	<i>COX-2</i>	Anti-inflammation	[15]
miR-30a/181d	Human, Balb/c mice, Hela cell	Upregulated	<i>SOCS3</i>	Pro-inflammation	[16]
miR-590-5p	Hela cell, HL-1 cell	Upregulated	<i>SPRY1</i>	Anti-apoptosis/promoting CVB3 reproduction	[17]

或是负向的调节,从这一点上可以看出 miRNAs 分子有作为缓解 VMC 症状的药物靶标及诊断性分子标志物的潜能。

## 2 LncRNA 与 VMC

LncRNA 是一类长度大于 200 个核苷酸的 RNA 序列,没有蛋白质编码功能<sup>[18]</sup>,但是 LncRNA 可在转录水平或是转录后水平调控基因的表达及功能,它可与 DNA、RNA 以及蛋白质相互作用在很多生物学过程中发挥关键作用<sup>[19]</sup>,而且这些作用与 LncRNA 的细胞内定位、序列甚至是二级结构都有关系。虽然 LncRNA 可通过多种机制调控疾病的发生,但是在现阶段对 VMC 的发生机制研究主要集中在 LncRNA-miRNA-mRNA 轴。在 Xue 等<sup>[20]</sup>的研究中就提出 lncMEG3 通过 miR223-TRAF6-NF- $\kappa$ B 轴调控巨噬细胞极化及炎症反应参与 VMC 的发生。下调 lncMEG3 的表达可显著缓解小鼠心肌炎症。对于 lncAK085865 的研究结果则较为特殊,在 Zhang 等<sup>[21]</sup>的研究中发现 lncAK085865 可调控巨噬细胞极化,且 AK085865<sup>-/-</sup>的小鼠对 CVB3 诱导的 VMC 表现得更为易感,感染后症状更重,生存率更低。但是 lncAK085865 是通过与白细胞介素增强因子结合

因子-2/3 (Interleukin enhancer-binding factor 2/3, ILF-2/3) 复合物直接结合,调控 miR-192-白细胞介素 1 受体相关激酶 (Interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK1) 发挥作用<sup>[22]</sup>,表明 lncAK085865 是通过 LncRNA-蛋白质-miRNA-mRNA 这一作用机制调控 VMC 的发生与发展。

VMC 发生后最为显著的特征之一是心肌纤维化,特别是在 VMC 慢性期,这将会导致心肌重构及心肌缺血,影响心脏的功能。在 Zhang 等<sup>[23]</sup>的研究中提出在 VMC 大鼠中 lncRNA ROR 可上调 *c-myc* 基因的表达,促进心脏成纤维细胞的增殖和分化,同时模型鼠的血清 IL-6 及 TGF- $\beta$  的水平升高,进一步加重心肌炎症及纤维化程度。在我们构建的 Balb/c 小鼠 VMC 模型中观察到 lncTUG1 表达水平显著上调,与此同时检测到 VMC 小鼠的心肌焦亡增加,心功能下降。通过体外细胞实验,我们初步确定了 CVB3 可通过 lncTUG1-miR26a 途径诱导细胞焦亡,促进小鼠 VMC 的发生与发展。

## 3 CircRNA 与 VMC

CircRNA 是一类闭合环状结构的非编码 RNA,能通过 miRNA 或是蛋白质相互作用来

调节相关基因的表达, 参与到机体众多的生理或病理过程中<sup>[24]</sup>。由于其结构稳定, 在组织中表达高度特异, circRNA 具有成为多种疾病的生物标志物和治疗靶点的潜力<sup>[25-27]</sup>。在 circRNA 作用机制中研究最多的是“海绵机制”, 即 circRNA 通过结合 miRNA 分子, 解除 miRNA 对其靶基因的抑制作用, 从而使得靶基因的表达水平升高。研究表明 circRNA 可以通过 circRNA-miRNA-mRNA 轴作用参与到心血管疾病的发病机制中<sup>[28-30]</sup>。尽管 VMC 与 circRNA 相关的研究比较少, 但是最近有一项关于暴发性心肌炎患者的 circRNA 表达谱分析的研究结果提示, circRNA 或可通过调节机体免疫水平参与到 VMC 过程中<sup>[31]</sup>。在这项研究中, 研究者们提取了 3 名暴发性心肌炎的患儿及 3 名健康志愿者的外周血淋巴细胞的总 RNA 进行 circRNA 芯片分析, 结果发现在 53 635 个 circRNAs 分子中有 3 173 个在暴发性心肌炎样本中的表达出现显著性差异。他们选择表达差异最大的部分 circRNAs 分子进行了 GO 分析, 构建出这些 circRNAs 分子和 miRNA 及 mRNA 的作用网络, 结果发现, 大部分 circRNAs 分子在功能上与机体炎症发生及免疫反应密切相关, 这提示 circRNA 很可能通过调节机体免疫反应水平参与到心肌炎的发生发展过程。

## 4 总结

通过对近 3 年 ncRNAs 在 VMC 发病机制相关研究进行归纳和总结, 我们注意到 miRNAs 由于发现较早, 相关研究较 lncRNAs 和 circRNAs 更为成熟, miRNAs 的作用机制研究也更为深入。与此同时, 与 lncRNAs 和 circRNAs 相关的研究则大多集中在 lncRNAs (circRNAs)-miRNAs-mRNA 轴<sup>[32]</sup>, 这样看来, 在选择 VMC 诊断标志物或治疗靶点这一问题上, miRNAs 分子的优势将更为明显。不过, 随着对 miRNAs 功能研究的逐步深入, 人们开始认识到将 miRNAs 分子作为药物治

疗的靶标还有很多问题亟待解决, 其中最主要的就是作用器官和作用效果的脱靶问题。考虑到绝大多数 miRNAs 的分布没有显著的组织器官特异性, 那么如何使药物高效特异地作用于心脏发挥效应是需要解决的第一个问题。第二则是如何通过 miRNA 选择性地发挥预期治疗效果, 毕竟 miRNA 作用的靶基因往往有多个, 或者同一个靶基因可被多个 miRNAs 分子调控, 这样就导致调控 miRNA 后产生的效果可能与预期不一致, 这可能需要研究者们加大体内实验的研究力度。此外, 在现阶段还没有大规模临床数据支持的情况下, 选择特定的一个或几个 ncRNAs 应用到 VMC 的诊断或是治疗中也还存在相当大的困难。不过考虑到 ncRNAs 相关研究在近年来发展十分迅速, 不同类型的 ncRNAs 分子在不同的疾病模型中各自发挥着重要的调控作用, 这也提示我们该研究领域存在着巨大的研究空间, 希望研究者们未来继续不断深入研究, 寻找与 VMC 诊治密切相关的关键性 ncRNAs 分子, 加快基础理论研究向应用研究转化的速度, 从而尽早实现对 VMC 患者的快速诊断、精准治疗及准确判断病情转归。

## REFERENCES

- [1] Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet*, 2015, 386(9995): 743-800. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- [2] Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, et al. Viral myocarditis-incidence, diagnosis and management. *J Cardiothor Vascul Anesth*, 2020, 34(6): 1591-1601. DOI: 10.1053/j.jvca.2019.12.052.
- [3] Van Linthout S, Tschöpe C. Viral myocarditis: a prime example for endomyocardial biopsy-guided diagnosis and therapy. *Current Opinion in*

- Cardiology, 2018, 33(3): 325-333. DOI: 10.1097/HCO.0000000000000515.
- [4] Adams BD, Parsons C, Walker L, et al. Targeting noncoding RNAs in disease. *J Clin Investigat*, 2017, 127(3): 761-771. DOI: 10.1172/JCI84424.
- [5] Smolle MA, Prinz F, Calin GA, et al. Current concepts of non-coding RNA regulation of immune checkpoints in cancer. *Mol Aspects Med*, 2019, 70: 117-126. DOI: 10.1016/j.mam.2019.09.007.
- [6] Zhang W, Xu WT, Feng Y, et al. Non-coding RNA involvement in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy. *J Cell Mol Med*, 2019, 23(9): 5859-5867. DOI: 10.1111/jcmm.14510.
- [7] Zhang XC, Gao XT, Hu J, et al. ADAR1p150 forms a complex with dicer to promote miRNA-222 activity and regulate PTEN expression in CVB3-induced viral myocarditis. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(2): 407. DOI: 10.3390/ijms20020407.
- [8] Jiang DH, Li MH, Yu Y, et al. MicroRNA-34a aggravates coxsackievirus B3-induced apoptosis of cardiomyocytes through the SIRT1-p53 pathway. *J Med Virol*, 2019, 91(9): 1643-1651. DOI: 10.1002/jmv.25482.
- [9] Li W, Liu MM, Zhao CF, et al. MiR-1/133 attenuates cardiomyocyte apoptosis and electrical remodeling in mice with viral myocarditis. *Cardiol J*, 2020, 27(3): 285-294. DOI: 10.5603/CJ.a2019.0036.
- [10] He F, Xiao ZH, Yao HL, et al. The protective role of microRNA-21 against coxsackievirus B3 infection through targeting the MAP2K3/P38 MAPK signaling pathway. *J Transl Med*, 2019, 17: 335. DOI: 10.1186/s12967-019-2077-y.
- [11] Zhang Z, Dai XL, Qi J, et al. *Astragalus mongholicus* (Fisch.) Bge improves peripheral treg cell immunity imbalance in the children with viral myocarditis by reducing the levels of miR-146b and miR-155. *Front Pediatr*, 2018, 6: 139. DOI: 10.3389/fped.2018.00139.
- [12] Tong R, Jia TW, Shi RJ, et al. Inhibition of microRNA-15 protects H9c2 cells against CVB3-induced myocardial injury by targeting NLRX1 to regulate the NLRP3 inflammasome. *Cell Mol Biol Lett*, 2020, 25: 6. DOI: 10.1186/s11658-020-00203-2.
- [13] Gou WH, Zhang Z, Yang CF, et al. MiR-223/Pknox1 axis protects mice from CVB3-induced viral myocarditis by modulating macrophage polarization. *Exp Cell Res*, 2018, 366(1): 41-48. DOI: 10.1016/j.yexcr.2018.03.004.
- [14] Fei YR, Chaulagain A, Wang TY, et al. MiR-146a down-regulates inflammatory response by targeting TLR3 and TRAF6 in coxsackievirus B infection. *RNA*, 2020, 26(1): 91-100. DOI: 10.1261/rna.071985.119.
- [15] Zhang Y, Sun LL, Sun H, et al. MicroRNA-381 protects myocardial cell function in children and mice with viral myocarditis via targeting cyclooxygenase-2 expression. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 5510-5516. DOI: 10.3892/etm.2018.6082.
- [16] Fan KL, Li MF, Cui F, et al. Altered exosomal miR-181d and miR-30a related to the pathogenesis of CVB3 induced myocarditis by targeting SOCS3. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(5): 2208-2215. DOI: 10.26355/eurrev\_201903\_17268.
- [17] Germano JF, Sawaged S, Saadaejahromi H, et al. Coxsackievirus B infection induces the extracellular release of miR-590-5p, a proviral microRNA. *Virology*, 2019, 529: 169-176. DOI: 10.1016/j.virol.2019.01.025.
- [18] Barangi S, Hayes AW, Reiter R, et al. The therapeutic role of long non-coding RNAs in human diseases: a focus on the recent insights into autophagy. *Pharmacol Res*, 2019, 142: 22-29. DOI: 10.1016/j.phrs.2019.02.010.
- [19] Robinson EK, Covarrubias S, Carpenter S. The how and why of lncRNA function: an innate immune perspective. *Biochim Biophys Acta (BBA) - Gene Regul Mech*, 2020, 1863(4): 194419. DOI: 10.1016/j.bbagr.2019.194419.
- [20] 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 Cell Mol Med*, 2020, 24(21): 12341-12354. DOI: 10.1111/jcmm.15720.
- [21] Zhang YY, Li XQ, Kong X, et al. Long non-coding RNA AK085865 ablation confers susceptibility to viral myocarditis by regulating macrophage polarization. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(10):

- 5542-5554. DOI: 10.1111/jcmm.15210.
- [22] Zhang YY, Li XQ, Wang C, et al. LncRNA AK085865 promotes macrophage M2 polarization in CVB3-induced VM by regulating ILF2-ILF3 complex-mediated miRNA-192 biogenesis. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2020, 21: 441-451. DOI: 10.1016/j.omtn.2020.06.017.
- [23] Zhang N, Sun Y. LncRNA ROR facilitates myocardial fibrosis in rats with viral myocarditis through regulating C-Myc expression. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(24): 10982-10988. DOI: 10.26355/eurrev\_201912\_19803.
- [24] Zlotorynski E. The innate function of circular RNAs. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(7): 387. DOI: 10.1038/s41580-019-0146-y.
- [25] Jiang XY, Ning QL. Circular RNAs as novel regulators, biomarkers and potential therapies in fibrosis. *Epigenomics*, 2019, 11(9): 1107-1116. DOI: 10.2217/epi-2019-0001.
- [26] Huang J, Zhou Q, Li YY. Circular RNAs in gynecological disease: promising biomarkers and diagnostic targets. *Biosci Rep*, 2019, 39(5): BSR20181641. DOI: 10.1042/BSR20181641.
- [27] Bayoumi AS, Aonuma T, Teoh JP, et al. Circular noncoding RNAs as potential therapies and circulating biomarkers for cardiovascular diseases. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1100-1109. DOI: 10.1038/aps.2017.196.
- [28] Zhang F, Zhang RY, Zhang XY, et al. Comprehensive analysis of circRNA expression pattern and circRNA-miRNA-mRNA network in the pathogenesis of atherosclerosis in rabbits. *Aging (Albany NY)*, 2018, 10(9): 2266-2283. DOI: 10.18632/aging.101541.
- [29] Li M, Duan LW, Li YX, et al. Long non-coding RNA/circular noncoding RNA-miRNA-mRNA axes in cardiovascular diseases. *Life Sci*, 2019, 233: 116440. DOI: 10.1016/j.lfs.2019.04.066.
- [30] Li R, Jiang JJ, Shi H, et al. CircRNA: a rising star in gastric cancer. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(9): 1661-1680. DOI: 10.1007/s00018-019-03345-5.
- [31] Zhang L, Han B, Wang J, et al. Differential expression profiles and functional analysis of circular RNAs in children with fulminant myocarditis. *Epigenomics*, 2019, 11(10): 1129-1141. DOI: 10.2217/epi-2019-0101.
- [32] Wang W, Guo ZH. Downregulation of lncRNA NEAT1 ameliorates LPS-induced inflammatory responses by promoting macrophage M2 polarization via miR-125a-5p/TRAF6/TAK1 axis. *Inflammation*, 2020, 43(4): 1548-1560. DOI: 10.1007/s10753-020-01231-y.

(本文责编 郝丽芳)