

# 替米沙坦对CVB3诱导的病毒性心肌炎小鼠的保护作用

袁玲<sup>1\*</sup> 甘继宏<sup>2</sup> 职宁<sup>3</sup> 高玉梅<sup>4</sup> 刘丹玉<sup>5</sup>

<sup>1</sup>新疆医科大学第八附属医院(北区)门诊, 乌鲁木齐 830014; <sup>2</sup>新疆军区总医院心内科, 乌鲁木齐 830000;

<sup>3</sup>新疆医科大学第八附属医院(北区)内科, 乌鲁木齐 830014; <sup>4</sup>新疆医科大学第八附属医院(北区)医务科,

乌鲁木齐 830014; <sup>5</sup>新疆医科大学第八附属医院(南区)门诊, 乌鲁木齐 830049)

**摘要** 该文探讨了替米沙坦对柯萨奇B3(Coxsackie B3, CVB3)病毒诱导的病毒性心肌炎小鼠的保护作用。该研究将60只小鼠随机分为对照组、模型组、观察组, 每组20只。将CVB3病毒溶解后腹腔注射制作模型, 观察组小鼠给予替米沙坦喂食, 7天后处死。观察比较3组小鼠心肌组织病理情况, 使用试剂盒检查各组超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathion peroxidase, GSH-Px)的水平; 使用酶联免疫检测白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )。结果显示, 观察组小鼠心肌组织细胞排列趋近于规律, 且细胞间缝隙较小, 同时炎症细胞较少。模型组小鼠心肌组织中氧化应激指标MDA较对照组显著升高, GSH-Px以及SOD较对照组显著降低( $P < 0.01$ ); 观察组小鼠心肌组织中MDA较模型组显著降低, GSH-Px以及SOD较模型组显著升高( $P < 0.01$ )。模型组小鼠心肌组织中IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 以及IL-1 $\beta$ 含量较对照组显著升高( $P < 0.01$ ); 观察组小鼠心肌组织中炎症因子含量较模型组显著降低( $P < 0.01$ )。模型组小鼠心肌细胞iNOS、p-p65、TLR4蛋白表达水平较对照组均显著升高( $P < 0.01$ ); 观察组小鼠心肌细胞iNOS、p-p65、TLR4蛋白表达水平较模型组均显著降低( $P < 0.01$ )。模型组小鼠心肌细胞中Nrf2相关蛋白表达水平较对照组显著降低( $P < 0.01$ ); 观察组小鼠心肌细胞中Nrf2相关蛋白表达水平较模型组显著升高( $P < 0.01$ )。该研究得出结论: 针对病毒性心肌炎的小鼠模型, 早期使用替米沙坦后可以通过参与氧化应激以及炎症反应过程来达到减轻心肌受损的目的。

**关键词** 替米沙坦; 病毒性心肌炎; 柯萨奇B3病毒; 氧化应激

## Protective Effect of Telmisartan on Mice with Viral Myocarditis Induced by CVB3

YUAN Ling<sup>1\*</sup>, GAN Jihong<sup>2</sup>, Zhi Ning<sup>3</sup>, GAO Yumei<sup>4</sup>, LIU Danyu<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Outpatient Department of the Eighth Affiliated Hospital (North District) of Xinjiang Medical University, Urumqi 830014, China;

<sup>2</sup>Cardiology Department of General Hospital of Xinjiang Military Region, Urumqi 830000, China; <sup>3</sup>Internal Medicine Department of

the Eighth Affiliated Hospital (North District) of Xinjiang Medical University, Urumqi 830014, China; <sup>4</sup>Medical Department of the

Eighth Affiliated Hospital (North District) of Xinjiang Medical University, Urumqi 830014, China; <sup>5</sup>Outpatient Department of the

Eighth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University (Southern District), Urumqi 830049, China)

**Abstract** The aim of this study was to investigate the protective effect of telmisartan on CVB3 (Coxsackie B3)-induced viral myocarditis in mice. Sixty mice were randomly divided into control group, model group and observation group, with 20 mice in each group. The CVB3 virus was dissolved and injected into the abdominal cavity

收稿日期: 2020-12-02

接受日期: 2021-02-02

全军医药卫生科研基金(批准号: CLZ15JA09)资助的课题

\*通讯作者。Tel: 18199138390, E-mail: jivsp@126.com

Received: December 2, 2020

Accepted: February 2, 2021

This work was supported by the Medical and Health Research Fund of the PLA (Grant No.CLZ15JA09)

\*Corresponding author. Tel: +86-18199138390, E-mail: jivsp@126.com

URL: <http://www.cjcb.org/arts.asp?id=5529>

to make a model, and the observation group mice were fed with telmisartan for seven days and then sacrificed. This article observed the pathological conditions of the myocardial tissues of the three groups of mice, and detected the levels of SOD, MDA, GSH-Px, IL-1 $\beta$ , IFN- $\gamma$  and TNF- $\alpha$  by enzyme-linked immunoassay in each group. The arrangement of myocardial cells in the observation group tended to be regular, with smaller gaps between cells and fewer inflammatory cells; the level of oxidative stress indicator MDA in the myocardial tissue of the model group was significantly higher than that of the normal group, while the levels of GSH-Px and SOD were significantly lower than those of the normal group ( $P < 0.01$ ); MDA level in the myocardial tissue of the observation group was significantly lower than that of the model group, while GSH-Px and SOD were significantly higher than that of the model group ( $P < 0.01$ ). The levels of IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in the myocardial tissue of the model group were significantly higher than those of the normal group ( $P < 0.01$ ), while the levels of inflammatory factors in the myocardial tissue of the observation group were significantly lower than those of the model group ( $P < 0.01$ ). The levels of iNOS, p-p65 and TLR4 in myocardial cells of the model group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.01$ ), while the levels of iNOS, p-p65, and TLR4 in the myocardial cells of the observation group were higher than those of the model group ( $P < 0.01$ ). The level of Nrf2-related protein in the cardiomyocytes of the model group was significantly lower than that of the control group ( $P < 0.01$ ), while the level of Nrf2-related protein in the cardiomyocytes of the observation group was lower than that of the model group ( $P < 0.01$ ). For the mice model of viral myocarditis, early use of telmisartan can reduce myocardial damage by participating in oxidative stress and inflammatory reaction process.

**Keywords** telmisartan; viral myocarditis; Coxsackie B3 virus; oxidative stress

病毒性心肌炎是临床常见疾病,并且近年来发病率出现逐渐上升的趋势。造成病毒性心肌炎最为常见的病毒为柯萨奇B组病毒,该病毒致使心肌细胞发生不同程度的反应,若治疗不及时,一部分患者病情会逐渐发展为扩展性心肌病,最终导致心力衰竭<sup>[1-3]</sup>。目前,在临床实际工作中对于抗病毒的治疗仅限于使用抗病毒药物以及免疫球蛋白,但临床效果甚微,故亟需全新的有效的药物进行病毒性心肌炎的治疗。替米沙坦(telmisartan)是血管紧张素II受体拮抗剂类的代表药物,已有研究发现,替米沙坦能够通过降低心肌细胞炎症反应来达到保护心肌的目的,但目前关于它能否对病毒性心肌炎心肌细胞氧化应激反应产生影响报道较少<sup>[4-5]</sup>。本次研究通过柯萨奇B3病毒(Coxsackie B3, CVB3)构建动物模型,旨在探讨替米沙坦对病毒性心肌炎心肌细胞的保护机制,为临床工作提供理论依据。

## 1 材料与方法

### 1.1 动物模型制作

选取Balb/c雄性小鼠60只,5周龄,体质量为17~20 g,由新疆天康生物股份有限公司动物实验中心提供,动物使用许可证号:SYXK(新)2017-0001,

生产许可证号:SCXK(新)2017-0001。所有动物实验均通过新疆医科大学第八附属医院伦理委员会批准。将所有小鼠随机分为3组(对照组、模型组、观察组),每组20只。将50%感染剂量的组织培养CVB3溶解于0.1 mL磷酸缓冲液中后通过腹腔注射入模型组和观察组小鼠,对照组小鼠给予等量生理盐水,连续腹腔注射7天。动物模型成功的标准为感染后心肌酶谱如肌钙蛋白、LDH、CK-MB等的升高,其中肌钙蛋白的特异性和敏感性均较好。第8天开始,给予观察组小鼠替米沙坦10 mg/kg喂食,连续7天,其余2组无任何药物干预。

### 1.2 材料

替米沙坦购自美国Sigma-Aldrich公司。苏木-伊红试剂盒以及超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)检测试剂盒购自天津天生生物技术有限公司。丙二醛(malondialdehyde, MDA)测定试剂盒及谷胱甘肽过氧化物酶(glutathion peroxidase, GSH-Px)检测试剂盒购自南京建成公司生物科技有限公司。小鼠白细胞介素-1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、 $\gamma$ 干扰素(interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ )、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )酶联免疫检测试剂盒购自英国Invitrogen公司。小鼠诱导型一氧化氮合酶(induc-

ible nitric oxide synthase, iNOS)、p-p65、Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)、Nrf2、血红素氧合酶1(heme oxygenase 1, HO-1)、醌氧化还原酶-1(quinone oxidoreductase-1, NQO-1)一抗均购自英国Abcam公司。CVB3 Nancy病毒株购自河北医科大学免疫教研室,经Hep2细胞活化增殖,CPE达75%以上时收获,其滴度 $TCID_{50}=10^7/0.1\text{ mL}$ 。

### 1.3 苏木精-伊红(HE)染色

取各组小鼠心肌组织,使用生理盐水彻底冲洗后置于4%多聚甲醛中进行固定,时间为24 h。用PBS清洗2次,经乙醇进行各级脱水及二甲苯透明处理,再行石蜡包埋。切片制作完成后进行切割,厚度约为5  $\mu\text{m}$ ,将切片进行脱蜡处理后浸入苏木精中进行染色处理,时间为15 min,自来水进行冲洗后反蓝。使用1%盐酸酒精进行进一步褪色后加入到伊红染液中进行染色,时间为5 min,再使用乙醇进行脱水,盖玻片封固。最后在显微镜下进行观察并拍照<sup>[6]</sup>。

### 1.4 氧化应激指标的测定

取各组小鼠心肌组织,使用眼科剪将其均匀剪碎后磨匀,取上清液,之后按照MDA、GSH-Px以及SOD检测试剂盒说明书进行操作,测定各组小鼠心肌组织中氧化应激指标含量。MDA测定原理:MDA与硫代巴比妥酸(thiobarbituric acid, TBA)缩合,生成红色产物,在波长为532 nm处有最大吸收峰,进行比色后可估测样品中过氧化脂质的含量;同时测定波长为600 nm处的吸光度值,根据波长为532 nm与600 nm处吸光度值的差值来计算MDA的含量。GSH-Px测定原理:GSH-Px可以催化GSH产生GSSG,而谷胱甘肽还原酶可以利用NADPH催化GSSG产生GSH,GSH-Px是限速酶,通过检测NADPH的减少量便可计算出GSH-Px的活性。SOD测定原理:使用黄嘌呤(xanthine)/黄嘌呤氧化酶(xanthine oxidase, XOD)体系生成超氧化物阴离子。加入发色基团,发色基团可被由上述体系产生的氧化物阴离子还原成为水溶性的黄色甲染料,这样通过抑制发色基团的还原来测定SOD活性。

### 1.5 炎症因子含量的测定

炎症因子的测定选用酶联免疫吸附方法进行,取各组小鼠心肌组织,使用眼科剪将其均匀剪碎后磨匀。取标准品并连续将其稀释5次,分别设置不同用孔,包括空白孔、反应孔以及待测孔。在反应

孔中加入50  $\mu\text{L}$ 样品,同时设置3个复孔,在封板后放入37  $^{\circ}\text{C}$ 温育箱中温育30 min后弃孔内液并甩干。再将100  $\mu\text{L}$ 洗涤液加入其中静置30 s后甩干,重复操作5次。在每个孔中继续加入50  $\mu\text{L}$ 酶标试剂,37  $^{\circ}\text{C}$ 温育箱中继续温育30 min后洗涤,而后加入显色液进行显色,以空白组进行调零并检测其他组别波长在450 nm处的吸光度值。

### 1.6 蛋白表达水平测定

取各组小鼠心肌组织,使用眼科剪将其剪碎后磨匀,取上清液进行蛋白表达测定。将缓冲液加入到上清液中调整整体蛋白浓度,在沸水中水浴10 min后进行离心,离心参数设定为14 000 r/min、10 min。离心后用12%聚丙烯酰胺凝胶电泳将蛋白进行分离,而后转移至PVDF膜上。在蛋白中加入脱脂牛奶后室温条件下进行封闭,时间为1 h,再将相关试剂加入后于4  $^{\circ}\text{C}$ 条件下孵育24 h,通过缓冲液冲洗后加入显影液,置入成像系统中。使用ImagePro plus 6.0分析蛋白条带灰度,以 $\beta$ -actin作为内参。

### 1.7 统计学分析

采用统计学软件SPSS 26.0对实验数据进行统计分析。两组间比较采用*t*检验,多组间比较采用单因素方差分析。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 小鼠心肌组织病理情况

观察比较3组小鼠心肌组织病理情况,结果显示:对照组小鼠心肌细胞排列规律,细胞间紧密相连;模型组小鼠心肌细胞排列紊乱,细胞间出现较大缝隙并伴有部分细胞变性坏死;观察组小鼠心肌组织细胞排列趋近于规律,且细胞间缝隙较小,炎症细胞同时较少。

### 2.2 小鼠心肌组织氧化应激指标比较

3组小鼠心肌组织氧化应激指标比较结果(图2)显示:模型组小鼠心肌组织中氧化应激指标MDA较对照组显著升高( $P<0.01$ ),GSH-Px以及SOD较对照组显著降低;观察组小鼠心肌组织中MDA较模型组显著降低,GSH-Px以及SOD较模型组显著升高( $P<0.01$ )。

### 2.3 小鼠心肌组织炎症因子含量比较

3组小鼠心肌组织炎症因子含量比较结果(图3)显示:模型组小鼠心肌组织中IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 以及IL-1 $\beta$ 含量较对照组显著升高( $P<0.01$ );观察组小鼠心肌组

组织中炎症因子含量较模型组显著降低( $P<0.01$ )。

### 2.4 小鼠心肌细胞中iNOS、p-p65、TLR4表达水平比较

3组小鼠心肌细胞iNOS、p-p65、TLR4表达水

平比较结果(图4)显示: 与对照组比较, 模型组小鼠心肌细胞中3种蛋白表达水平均显著升高( $P<0.01$ ); 与模型组比较, 观察组小鼠心肌细胞中3种蛋白表达水平均显著降低( $P<0.01$ )。

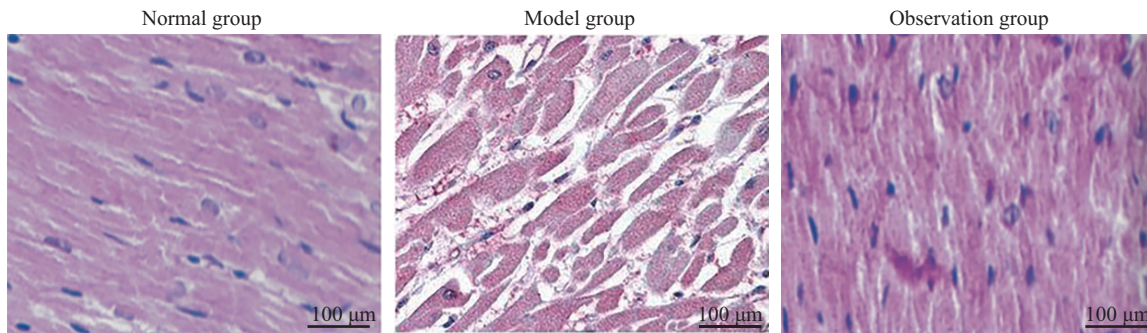
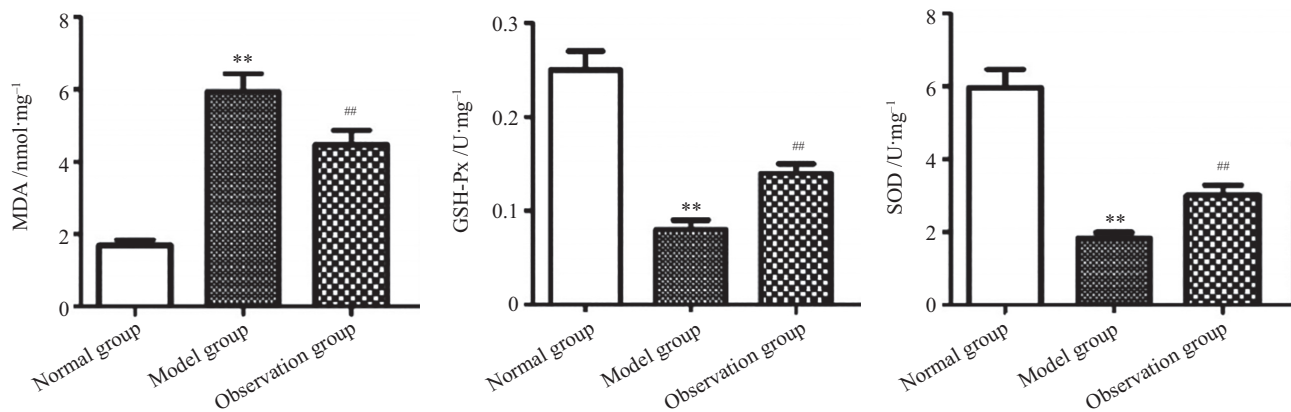


图1 小鼠心肌组织镜下图

Fig.1 The microscopic view of myocardial tissue in mice

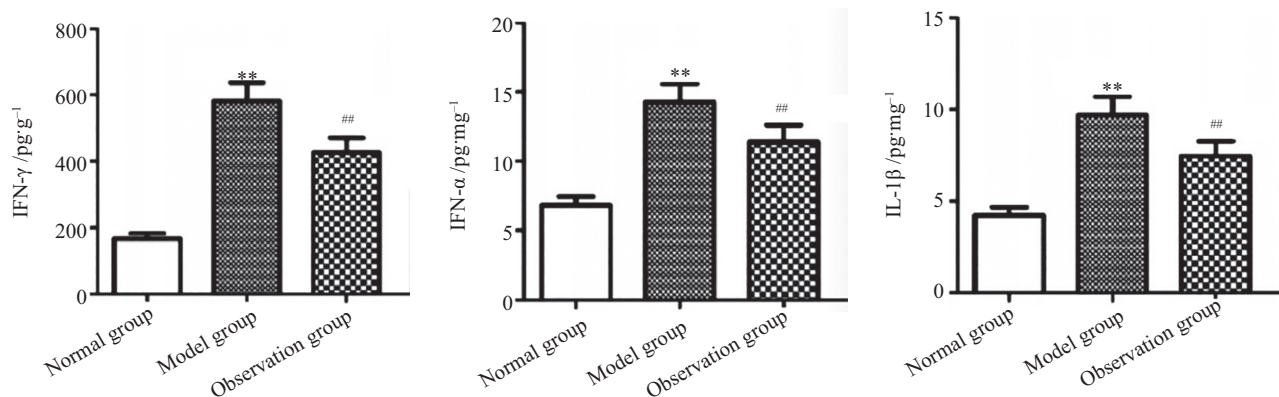


\*\* $P<0.01$ , 与对照组比较; ## $P<0.01$ , 与模型组比较。

\*\* $P<0.01$  compared with the normal group; ## $P<0.01$  compared with the model group.

图2 氧化应激指标含量

Fig.2 The contents of oxidative stress indexes

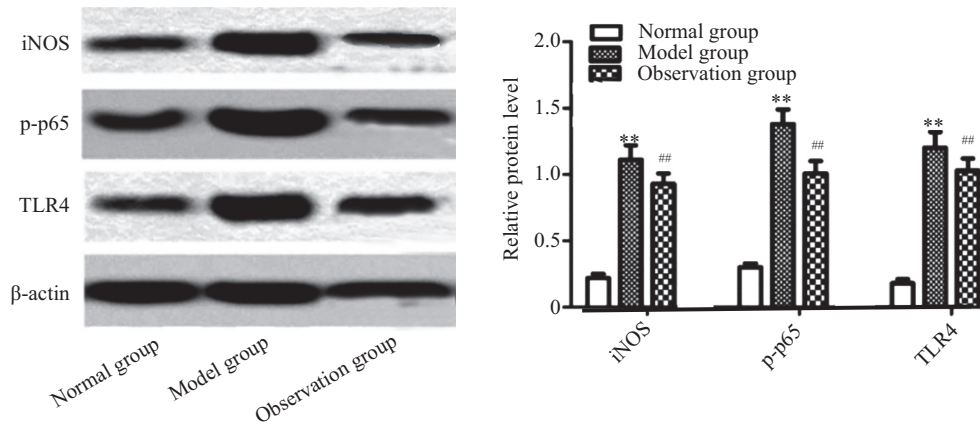


\*\* $P<0.01$ , 与对照组比较; ## $P<0.01$ , 与模型组比较。

\*\* $P<0.01$  compared with the normal group; ## $P<0.01$  compared with the model group.

图3 炎症因子的表达

Fig.3 The expression of inflammatory factors

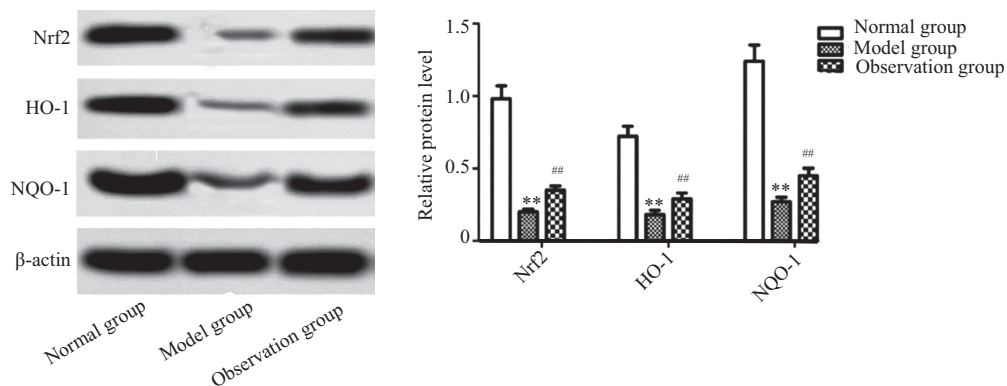


\*\* $P < 0.01$ , 与对照组比较; ## $P < 0.01$ , 与模型组比较。

\*\* $P < 0.01$  compared with the normal group; ## $P < 0.01$  compared with the model group.

图4 小鼠心肌细胞中iNOS、p-p65、TLR4的表达水平

Fig.4 The expression levels of iNOS, p-p65 and TLR4 in mouse cardiomyocytes



\*\* $P < 0.01$ , 与对照组比较; ## $P < 0.01$ , 与模型组比较。

\*\* $P < 0.01$  compared with the normal group; ## $P < 0.01$  compared with the model group.

图5 小鼠心肌细胞中Nrf2相关蛋白表达水平

Fig.5 The expression levels of Nrf2-related protein in mouse cardiomyocytes

## 2.5 小鼠心肌细胞Nrf2相关蛋白表达水平比较

3组小鼠心肌细胞Nrf2相关蛋白表达水平比较结果(图5)显示:与对照组比较,模型组小鼠心肌细胞中3种蛋白的表达水平显著降低( $P < 0.01$ );与模型组比较,观察组小鼠心肌细胞中3种蛋白的表达水平显著升高( $P < 0.01$ )。

## 3 讨论

### 3.1 病毒性心肌炎现状分析

病毒性心肌炎近年来发病率出现逐渐上升的趋势,超过80%以上的患者可以通过一般治疗后达到完全康复的标准,但仍有20%左右的患者会因为各种原因导致扩张性心肌病的发生,最终发展成为心力衰竭,严重威胁患者的生命健康<sup>[7]</sup>。目前病毒性心肌炎具体的发病机制尚未清楚,既往诸多研究

更侧重于病毒性心肌炎的治疗方面,对于用药时机研究较少,没有一个统一的标准,导致大多数病毒性心肌炎患者错过了最佳的用药时机,使得临床治疗效果欠佳<sup>[8-9]</sup>。本次研究通过动物实验模型对病毒性心肌炎的发病机制进行进一步的探究,HE染色结果表明,对照组小鼠心肌细胞排列规律,细胞间紧密相连;模型组小鼠心肌细胞排列紊乱,细胞间出现较大缝隙并伴有部分细胞变性坏死;观察组小鼠心肌组织细胞排列趋近于规律,且细胞间缝隙较小,同时炎症细胞较少,这一结果提示使用了替米沙坦能够显著缓解病毒性心肌炎小鼠心肌的损伤,降低氧化应激反应。

### 3.2 病毒性心肌炎氧化应激情况分析

既往已有研究报道显示,氧化应激反应在病毒性心肌炎的发生、发展过程中占据重要位置。当病

毒感染心肌后, 会使得心肌组织出现严重的氧化反应, 完全超出了机体的抗氧化能力, 从而引发机体的氧化应激反应<sup>[10]</sup>。本次研究也发现, 模型组小鼠心肌组织中氧化应激指标MDA较对照组显著升高, GSH-Px以及SOD较对照组显著降低; 观察组小鼠心肌组织中MDA较模型组显著降低, GSH-Px以及SOD较模型组显著升高。其中, MDA是脂质类被氧化反应后出现的终极代谢产物, 该物质能够对机体的蛋白质以及大分子核酸造成进一步的破坏, MDA的含量能够在一定程度上反映出机体氧化应激对细胞的损伤效果。GSH-Px以及SOD是机体抗氧化系统中重要的酶, 能够大大降低机体内氧化物质的含量, 起到保护心肌的作用。既往已有学者研究发现, 替米沙坦能够通过通气诱导来降低机体内的氧化应激反应, 达到保护心肌的目的, 本次研究结果也显示, 替米沙坦能够使病毒性心肌炎小鼠体内整体抗氧化能力提高, 达到保护心肌的作用<sup>[11]</sup>。

国内外诸多文献报道显示, 病毒性心肌炎造成的机体免疫功能紊乱同样在整个病程中发挥着重要的作用<sup>[12-14]</sup>。有学者发现, 病毒性心肌炎发病过程完全处于一个促炎因子同抗炎因子的动态平衡中<sup>[14]</sup>。本次研究结果显示, 模型组小鼠心肌组织中IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$ 以及IL-1 $\beta$ 含量较对照组显著升高; 观察组小鼠心肌组织中炎症因子含量较模型组显著降低。IFN- $\gamma$ 是机体内重要的炎症因子, 其主要作用在于能够激活体内的巨噬细胞, 使得淋巴细胞进行过度增殖及分化, 从而使得机体炎症反应加重。近年来研究发现, 替米沙坦作为血管紧张素II受体拮抗剂, 不仅能够起到降压的作用, 还能够抑制巨噬细胞的增殖, 达到降低炎症反应的目的。TNF- $\alpha$ 以及IL-1 $\beta$ 在炎症反应发生后出现过度表达, 引起机体严重的炎症反应。

### 3.3 病毒性心肌炎相关蛋白表达分析

蛋白表达水平测定结果显示: 与模型组比较, 观察组小鼠心肌细胞中iNOS、p-p65、TLR4表达水平均显著降低, TLR在固有免疫中起到识别病原体并产生级联反应的作用, 当机体发生炎症反应时, TLR4会对病毒进行识别, 并发生一系列反应后使得NF- $\kappa$ B通路激活, 最终导致炎症因子表达的上调, 使机体出现过度炎症反应<sup>[15]</sup>。替米沙坦能够在一定程度上抑制NF- $\kappa$ B通路, 使得TNF- $\alpha$ 以及IL-1 $\beta$ 表达下调, 减轻机体的炎症反应, 本次研究结果中观察组小

鼠心肌组织中炎症因子含量较模型组显著降低, 与这一报道结果一致。Nrf2相关蛋白表达测定结果显示: 与模型组比较, 观察组小鼠心肌细胞中Nrf2、HO-1、NQO-1蛋白的表达水平显著升高, Nrf2蛋白的主要作用在于调控抗氧化应激的过程, 当机体出现氧化应激情况时, Nrf2蛋白则会迅速进入到细胞核中, 同时与抗氧化反应受体结合, 进而调控抗氧化因子HO-1、NQO-1的高水平表达, HO-1是机体血红素分解时的重要限速酶, 当其表达升高时能够促进机体产生抗氧化的物质, 从而达到抗氧化的作用, 最终调整机体内氧化还原处于动态平衡, 达到减轻氧化应激反应的目的<sup>[16]</sup>。

### 3.4 替米沙坦的作用

替米沙坦是一种血管紧张素II受体拮抗剂, 主要作用机制为对过氧化物酶体增殖物激活受体- $\gamma$ (peroxisome proliferator activated receptor- $\gamma$ , PPAR- $\gamma$ )的激活, 此类受体是核转录因子, 激活后可以调控多种核内靶基因的表达, 具有多种生物学效应。PPAR- $\gamma$ 参与多种生命活动, 包括糖代谢、脂代谢、炎症等, 对机体的免疫系统、代谢系统等均非常重要, 调节能量代谢、细胞分化、增殖、凋亡、炎症反应、内源性活性物质合成和分泌, 一旦此蛋白失活则会导致多种慢性免疫性疾病的发生。替米沙坦对PPAR- $\gamma$ 的激活促进了相关基因表达, 增加了多种细胞因子的数量, 最终达到保护病毒性心肌炎的作用。

## 4 总结

综上所述, 对于病毒性心肌炎小鼠模型而言, 早期使用替米沙坦后可以通过参与氧化应激以及炎症反应过程来达到减轻心肌受损的目的, 实验效果显著, 但该实验结果能否用于临床实际工作中, 有待进一步的研究和探讨。

### 参考文献 (References)

- [1] DAI K Z, WANG Y Y, TAI S C, et al. Fasudil exerts a cardioprotective effect on mice with coxsackievirus B3-induced acute viral myocarditis [J]. *Cardiovasc Ther*, 2018, 36(6): e12477.
- [2] PALESTINO-DOMINGUEZ M, PELAEZ-LUNA M, LAZARINI-LECHUGA R, et al. Recombinant human hepatocyte growth factor provides protective effects in cerulein-induced acute pancreatitis in mice [J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(12): 9354-64.
- [3] DE SOUZA SILVA P M, DE SOUSA R V, SIMÃO A A, et al.

- Protective effect of  $\beta$ -D-glucan and glutamine on the genomic instability induced by cytarabine/Ara-C in BALB/c mice [J]. *Int J Biol Macromol*, 2018, 1(117): 559-64.
- [4] 林清, 马会霞, 高秀娟, 等. 抗柯萨奇病毒B病毒性心肌炎胶囊复方提取物对病毒性心肌炎小鼠心肌的保护作用[J]. *中国老年学杂志*(LIN Q, MA H X, GAO X J, et al. Protective effect of compound extract of anti coxsackievirus B viral myocarditis capsule on myocardium of mice with viral myocarditis [J]. *Chinese Journal of Gerontology*), 2015, 35(6): 1609-11.
- [5] HUANG Z B, ZHENG Y X, LI N, et al. Protective effects of specific cannabinoid receptor 2 agonist GW405833 on concanavalin a-induced acute liver injury in mice [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2019, 40(11): 1404-11.
- [6] SHAN Q, LI X, ZHENG M, et al. Protective effects of dimethyl itaconate in mice acute cardiotoxicity induced by doxorubicin [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 517(3): 538-44.
- [7] XINQIANG Y, QUAN C, YUANYUAN J, et al. Protective effect of MOTS-c on acute lung injury induced by lipopolysaccharide in mice [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 3(80): 106174.
- [8] 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): 41-8.
- [9] 赵宇, 刘燕, 商黔惠, 等. 替米沙坦对4%高盐饮食诱导肾脏纤维化的保护作用[J]. *中国老年学杂志*(ZHAO Y, LIU Y, SHANG Q H, et al. Protective effect of telmisartan on renal fibrosis induced by 4% high salt diet [J]. *Chinese Journal of Gerontology*), 2018, 13(6): 1430-3.
- [10] NIE S, DONG B, GAO S, et al. The protective effect of interfering TLR9-IRF5 signaling pathway on the development of CVB3-induced myocarditis [J]. *Clin Immunol*, 2019, 10(207): 24-35.
- [11] JINMENG Z, XINJIA H, XINYA B, et al. Protective effect of trimetazidine in radiation-induced cardiac fibrosis in mice [J]. *J Radiat Res*, 2020, 7(9): 43.
- [12] YANG Y, WABG Z Y, ZHANG L, et al. Protective effect of gentiopicroside from *Gentiana macrophylla* Pall. in ethanol-induced gastric mucosal injury in mice [J]. *Phytother Res*, 2018, 32(2): 259-66.
- [13] 薛陆静, 潘海燕. NF- $\kappa$ B对病毒性心肌炎小鼠心肌中促炎细胞因子的调控[J]. *医学研究杂志*(XUE L J, PAN H Y. Regulation of NF- $\kappa$ B on proinflammatory cytokines in myocardium of mice with viral myocarditis [J]. *Journal of Medical Research*), 2018, 17(8): 45-7.
- [14] AMIRI T F, HAMZEH M, NAEIMI R A, et al. Radioprotective effect of atorvastatin against ionizing radiation-induced nephrotoxicity in mice [J]. *Int J Radiat Biol*, 2018, 94(2): 106-13.
- [15] CHAI F N, ZHANG J, XIANG H M, et al. Protective effect of coptisine from rhizoma coptidis on LPS/D-GalN-induced acute liver failure in mice through up-regulating expression of miR-122 [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 2(98): 180-90.
- [16] 颜雯, 张怡清, 张焕基, 等. 雷米普利对病毒性心肌炎后心肌细胞凋亡水平的影响[J]. *国际心血管病杂志*(YAN W, ZHANG Y Q, ZHANG H J, et al. Effect of ramipril on cardiomyocyte apoptosis after viral myocarditis [J]. *International Journal of Cardiology*), 2018, 45(5): 285-7.