

DOI: 10.14188/j.1671-8852.2025.1374

文章编号 1671-8852(2026)06-0727-12

# 心肌炎中线粒体功能障碍及能量代谢紊乱研究进展

杨书彤 李小鸥 何 兵

武汉大学人民医院儿科 湖北 武汉 430060

**摘要** 心肌炎是指心肌发生局部或弥漫性的炎症反应,从而引起的心肌组织充血、水肿、坏死以及纤维化。心肌炎好发于儿童及青少年,临床表现复杂多样,病情严重程度不一,目前病理机制尚不明确,也无针对性治疗策略。心脏作为人体中线粒体最丰富的组织,迄今已有大量研究证明线粒体功能障碍与心血管疾病关系密切,成为心血管疾病治疗的新靶点。基于此背景,本文简要介绍了线粒体功能异常,包括氧化应激、线粒体自噬受损、脂肪酸代谢异常及程序性细胞死亡等在心肌炎的发生发展中的作用,并总结了以线粒体功能异常为靶点治疗心肌炎的最新进展,目的是探讨心肌炎的病理生理机制,为心肌炎的治疗提供新的理论基础。

**关键词** 心肌炎;线粒体功能障碍;氧化应激;自噬;脂肪酸代谢;程序性细胞死亡

中图分类号 R725.4

文献标志码 A

## Mitochondrial dysfunction and energy metabolism disorder in myocarditis

YANG Shutong, LI Xiaoou, HE Bing

Department of Pediatrics, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

### Abstract

Myocarditis is characterized by localized or diffuse inflammatory reactions within the myocardium, leading to congestion, edema, necrosis, and fibrosis. It occurs more frequently in children and adolescents, with diverse clinical manifestations and varying degrees of severity. The underlying pathological mechanisms remain poorly understood, and targeted therapies are currently unavailable. As the tissue with the highest mitochondrial content in the human body, the heart has been the focus of extensive research demonstrating that mitochondrial dysfunction is closely associated with cardiovascular diseases, thereby establishing the latter as a promising therapeutic target. Against this background, this article provides a concise overview of the roles of mitochondrial dysfunction—including oxidative stress, impaired mitophagy, abnormal fatty acid metabolism, and regulated cell death—in the pathogenesis and progression of myocarditis. It also summarizes recent advances in targeting mitochondrial dysfunction for the treatment of myocarditis, with the aim of elucidating the underlying pathophysiological mechanisms and providing a novel theoretical basis for therapeutic strategies.

**Key Words** Myocarditis; Mitochondrial Dysfunction; Oxidative Stress; Autophagy; Fatty Acid Metabolism; Programmed Cell Death

## 1 心肌炎

因病原体感染、免疫介导或物理刺激而引起的心肌局部或弥漫性的炎症反应,导致心肌细胞变形、坏

### 1.1 心肌炎概论 心肌炎是一种心脏炎性疾病,

死,心肌间质充血、水肿以及炎性细胞浸润。感染

作者简介:杨书彤,女,2000—,医学硕士,主要从事儿童心血管病研究,E-mail:yangshutong@whu.edu.cn。

通信作者:何兵,E-mail:rm001144@whu.edu.cn。

性因素(例如病毒、细菌、真菌、衣原体、立克次体、寄生虫等)和非感染性因素(例如毒素、药物、辐射、自身免疫性疾病等)为心肌炎发生发展的两大病因。病毒是急性心肌炎中最为多见的传染性病原体,常见的包括肠病毒、腺病毒、流感病毒、细小病毒、疱疹病毒等约 30 种病毒,其中肠病毒属的柯萨奇病毒 B 组(Coxsackievirus B, CVB)引起的儿童病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)最多见,其次是腺病毒和细小病毒 B19。心肌炎的临床表现不具有特异性,多发于婴幼儿和青少年,根据美国心脏协会统计的儿童病例报道<sup>[1]</sup>,大约 2/3 的患儿以上呼吸道或胃肠道感染为前驱症状,高达 58% 的患儿在就诊时出现发热,轻症表现为发热、轻度胸痛、心律失常,重症则表现为心力衰竭、心源性休克或死亡,还有部分患儿晚期可形成扩张性心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM),预后不良。

**1.2 发病机制** 心肌炎主要是由病毒感染及继发的免疫损伤引起的。CVB<sub>3</sub>作为心肌炎最常见的感染性病因,入侵机体后通过心肌表面的柯萨奇病毒-腺病毒共同受体结合进入细胞,产生病毒蛋白酶,可直接破坏心肌细胞的结构和功能,并诱发免疫损伤导致心肌进一步受损,从而引起更加广泛的心肌坏死。例如病毒感染激活 CD8<sup>+</sup> T 细胞为毒性 T 细胞,释放穿孔素和颗粒酶等物质直接损伤心肌细胞,并表达 FasL 与心肌细胞表面的 Fas 受体结合诱导心肌细胞凋亡<sup>[2]</sup>。细胞因子也在心肌炎的病理过程中发挥了重要作用,在 VMC 患者体内可检测到 20 余种细胞因子,相互作用共同促进炎症的发生发展<sup>[3]</sup>。此外,在心肌炎患者和动物模型体内有发现自身免疫抗体,说明可通过病毒引起的自身免疫反应,损伤心肌细胞,演变为慢性心肌炎甚至 DCM<sup>[4-5]</sup>。

心脏作为人体高需求、高代谢的器官,需要消耗大量的 ATP 以维持自身持续的收缩及舒张功能,从而保证体循环及全身营养供应。在正常情况下,心脏 95% 的能量来自线粒体氧化磷酸化(oxidative phosphorylation, OXPHOS)所产生的 ATP,其余 5% 来自无氧糖酵解。脂肪酸和葡萄糖是心脏线粒体氧化代谢的主要底物,其他底物还包括乳酸、酮体、丙酮酸及氨基酸等。根据不同情况下的氧气含量、底物浓度以及酶的活性,线粒体能够转换利用不同的能量底物来满足心脏的能量需求。在心肌炎的急性期即发现线粒体功能及代谢障碍,且与心肌炎导致 DCM 的病理发展过程有关<sup>[6]</sup>。因此线粒

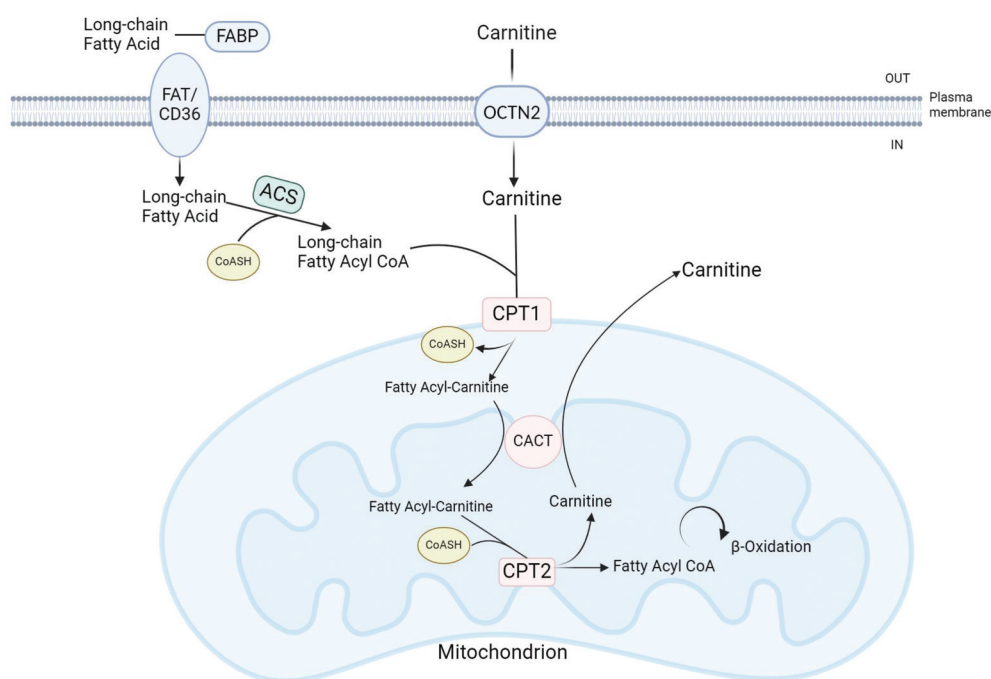
体底物利用转换及能量生成障碍可能是心肌炎发生发展的另外一种重要机制。下文将重点介绍线粒体功能障碍及能量代谢异常与心肌炎发病及不良预后的关系,并进一步总结以改善线粒体功能为治疗靶点的最新进展。

## 2 线粒体功能

线粒体是真核细胞中有氧呼吸的关键双膜细胞器,通过 OXPHOS 产生细胞所需能量 ATP,调节细胞代谢。OXPHOS 是一种底物氧化和 ATP 合成之间的化学渗透偶联过程。脂肪酸  $\beta$  氧化是心肌能量产生最有效和最主要的底物,占心肌总能量代谢的 40%~60%,提供线粒体 OXPHOS 所需的大部分辅助因子,如烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)和黄素腺嘌呤二核苷酸(flavin adenine dinucleotide, FAD)递氢体 FADH<sub>2</sub>。长链脂肪酸通过细胞膜上的脂肪酸转运蛋白进入细胞,其中包括脂肪酸转位酶和脂肪酸结合蛋白(fatty acid binding protein, FABP)。然后通过脂酰辅酶 A (CoA) 合成酶将 CoA 添加到脂肪酸中,再利用线粒体外膜(outer mitochondrial membrane, OMM)上的肉碱棕榈酰转移酶 1(carnitine palmitoyl transferase 1, CPT-1)将脂酰 CoA 转化为脂酰肉碱,从而进入线粒体膜间隙。再然后,肉碱-脂酰肉碱转位酶将脂酰肉碱转运到线粒体内膜(inner mitochondrial membrane, IMM),使其被 CPT-2 转化回脂酰 CoA,进行脂肪酸  $\beta$  氧化(图 1)。

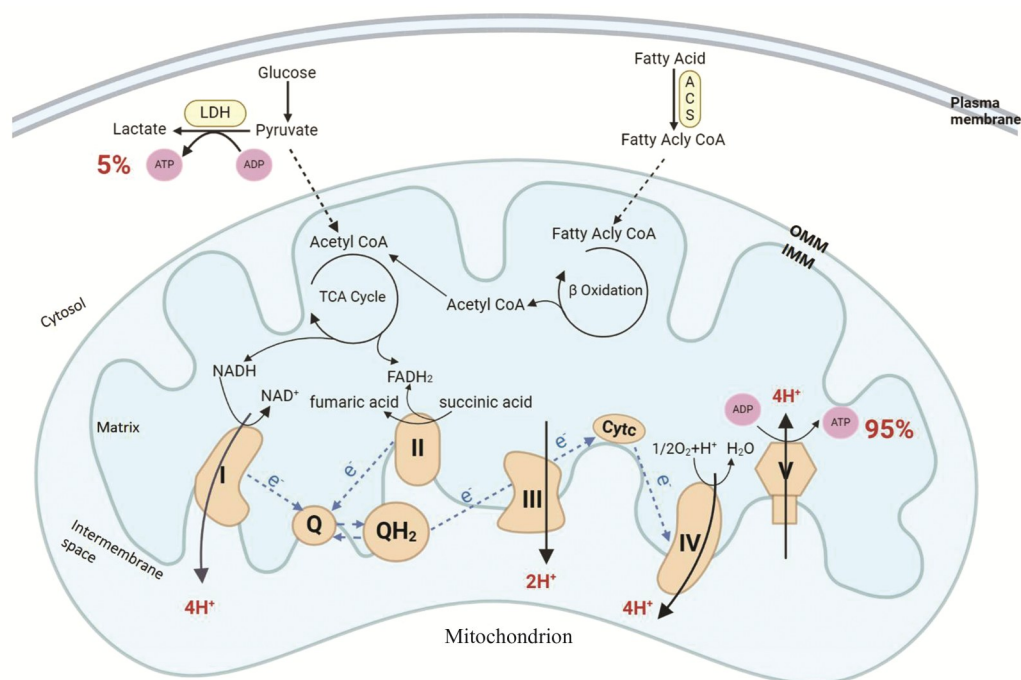
三羧酸循环生成的 NADH 和 FADH<sub>2</sub> 分别在复合物 I (NADH 脱氢酶)和复合物 II (琥珀酸脱氢酶)上向电子传递链(electron transport chain, ETC)提供电子。ETC 通过复合体 I、复合体 II、辅酶 Q、复合体 III (细胞色素 c 还原酶)以及复合体 IV (细胞色素 c 氧化酶)依次传递电子,最后 O<sub>2</sub> 获得 H<sup>+</sup> 生成 H<sub>2</sub>O,复合体 V (ATP 合酶)利用跨 IMM 的 H<sup>+</sup> 梯度驱动质子顺浓度梯度回流至基质同时催化 ADP 磷酸化产生 ATP,以维持心脏正常的收缩及舒张功能(图 2)。

线粒体活性氧(reactive oxygen species, ROS)作为 OXPHOS 的副产物,具有一定的生理功能,能够充当第二信使参与细胞信号转导,ROS 信号能够调节心脏发育、心肌细胞成熟、兴奋收缩偶联(excitation-contraction coupling, ECC)及血管张力等。ROS 包括超氧阴离子、过氧化氢和羟基自由基等。



FABP. 脂肪酸结合蛋白;FAT/CD36. 脂肪酸转位酶;ACS. 脂酰辅酶 A 合酶;OCTN2. 有机阳离子/肉碱转运体 2;CPT. 肉碱棕榈酰转移酶;CACT. 肉碱-脂酰肉碱转位酶。

图 1 脂肪酸的代谢过程



LDH. 乳酸脱氢酶;ACS. 脂酰辅酶 A 合酶;复合体 I. NADPH 脱氢酶;复合体 II. 琥珀酸脱氢酶;复合体 III. 细胞色素 c 还原酶;复合体 IV. 细胞色素 c 氧化酶;复合体 V. ATP 合酶;TCA. 三羧酸循环;OMM. 线粒体外膜;IMM. 线粒体内膜。

图 2 正常心肌线粒体能量代谢及 ATP 产生

正常情况下,98%的电子通过线粒体ETC产生ATP,只有1%~2%的电子“泄露”被氧分子还原成超氧化物<sup>[7]</sup>。其中复合体I和复合体III被认为是呼吸链内ROS的主要来源。除此之外,许多线粒体定

位蛋白也被证明能够产生ROS,包括p66shc、NADPH氧化酶(NADPH Oxidase, NOX)及单胺氧化酶-A/B等<sup>[8]</sup>。为了避免线粒体ROS产生过多导致的氧化应激,机体同时存在一系列的抗氧化剂系

统,如超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)、过氧化氢酶(catalase, CAT)、过氧化物酶及硫氧还蛋白(thioredoxin, Trx)等。当ROS过度产生或清除异常时,会导致氧化/抗氧化系统失衡,通过对DNA、脂质及蛋白的氧化损伤使机体呈一种氧化应激状态,进一步诱导线粒体功能障碍从而产生更多的ROS,形成恶性循环,造成细胞死亡。

除了ATP及ROS的产生,线粒体还参与其他细胞过程,如 $\text{Ca}^{2+}$ 转运、信号整合、细胞凋亡及坏死等。 $\text{Ca}^{2+}$ 是调节线粒体功能的重要因子,生理水平的钙可以调节线粒体代谢和ATP的产生,而线粒体钙超载可导致ROS的过量产生,线粒体通透性过渡孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的开放及IMM上电化学梯度的快速消散,从而导致ATP合成障碍,触发细胞死亡<sup>[9]</sup>。线粒体在细胞凋亡中也发挥关键作用,BCL-2家族促凋亡蛋白BAX和BAK促进OMM的通透性增加,释放“细胞凋亡原”,如细胞色素c(cytochrome c, Cytc)。Cytc在IMM上起到电子传递作用,一旦释放到细胞质中则具有毒性,能够结合凋亡蛋白激活因子1,激活Caspase-9凋亡复合体,启动Caspase联级反应及细胞凋亡。此外,越来越多的研究发现线粒体是许多信号通路的枢纽,通过这些通路调节细胞功能,如炎症及免疫激活、细胞生长及分化等。

### 3 线粒体质量控制

线粒体功能和完整性的维持对于正常细胞生理至关重要,它通过持续的融合与分裂来满足细胞新陈代谢的需求。线粒体融合主要由OMM上的线粒体融合蛋白(mitofusion 1/2, Mfn 1/2)和IMM上的视神经萎缩蛋白1(optic atrophy1, OPA1)介导,允许相邻线粒体连接与物质交换,从而有效挽救部分受损的线粒体,维持ETC的完整性,保障OXPHOS在高能量需求下的高效产能<sup>[10]</sup>。分裂则表现为线粒体的分隔或碎片化,该过程由细胞质中的动力蛋白相关蛋白1(dynamin-related protein 1, Drp-1)主导<sup>[11]</sup>。当Drp-1被招募至OMM上的特定受体(如线粒体分裂蛋白1、线粒体分裂因子等)后依赖GTP分裂线粒体,对于细胞的增殖、死亡以及对环境变化的适应至关重要。融合与分裂的动态平衡,是决定线粒体功能可塑性与细胞能量适应性的根本基础。

线粒体自噬是一种特殊形式的自噬,负责识别和选择性降解受损线粒体来控制线粒体质量。PTEN诱导假定激酶(PTEN-induced putative kinase 1, PINK1)/帕金森病蛋白(Parkinson's disease protein, Parkin)是介导线粒体自噬的两种核心蛋白。IMM上的电化学梯度是影响PINK1/Parkin通路活化的关键因素。正常情况下,极化的线粒体能够快速降解PINK1,而受损线粒体导致的IMM去极化后,PINK1降解被抑制,促使Parkin被募集到OMM上导致多种线粒体蛋白泛素化,这些泛素化的蛋白随后会招募特异性自噬相关受体与LC3(自噬标志物)相互作用,形成自噬小体,从而触发线粒体自噬<sup>[12]</sup>。此外,Parkin还可泛素化调控Drp-1,协调线粒体分裂与自噬的衔接,增强清除效率<sup>[13]</sup>。

为维持线粒体群体的功能稳态,细胞启动了线粒体生物发生过程来合成新的线粒体组分。该过程的核心调控因子是过氧化物酶体增殖物激活受体 $\gamma$ 共激活因子-1 $\alpha$ (peroxisome proliferator activated receptor gamma coactivator-1 $\alpha$ , PGC-1 $\alpha$ )。PGC-1 $\alpha$ 作为关键的转录共激活因子,能协同激活核呼吸因子和雌激素相关受体 $\alpha$ 等下游转录因子,进而促进编码三羧酸循环酶、ETC复合物等线粒体蛋白的基因表达,并同步调控线粒体DNA(mitochondrial DNA, mtDNA)的复制与转录,最终驱动线粒体的生物合成与功能完善<sup>[14]</sup>。

### 4 线粒体功能障碍与心肌炎

心脏需要通过消耗大量的ATP以维持自身持续的收缩功能,从而保证体循环及全身营养供应。心肌细胞的线粒体数量是最多的,且心肌线粒体密度随着心率及耗氧量的增加而增加。基于线粒体在能量代谢中的重要作用,影响线粒体功能及能量代谢障碍的任何因素均可导致心脏对损伤的易感性及心肌炎的发生发展(图3)。

**4.1 氧化应激** 大量ROS产生所导致的氧化应激是导致心脏损伤的重要原因。无论是在心肌炎的急性期还是慢性期,氧化应激都参与了心肌炎的发生发展。Trx2作为一种抗氧化蛋白,能够通过清除ROS及抑制ROS的产生来抗氧化应激,维持线粒体功能。在心肌炎动物模型中,郭玉博等<sup>[15]</sup>发现Trx可能通过下调NF- $\kappa$ B、IL-1 $\beta$ 和TNF- $\alpha$ 的表达来减轻VMC小鼠的心肌损伤和炎症反应。也有研究<sup>[16]</sup>表明,DCM患者心脏组织中Trx2蛋白的表达

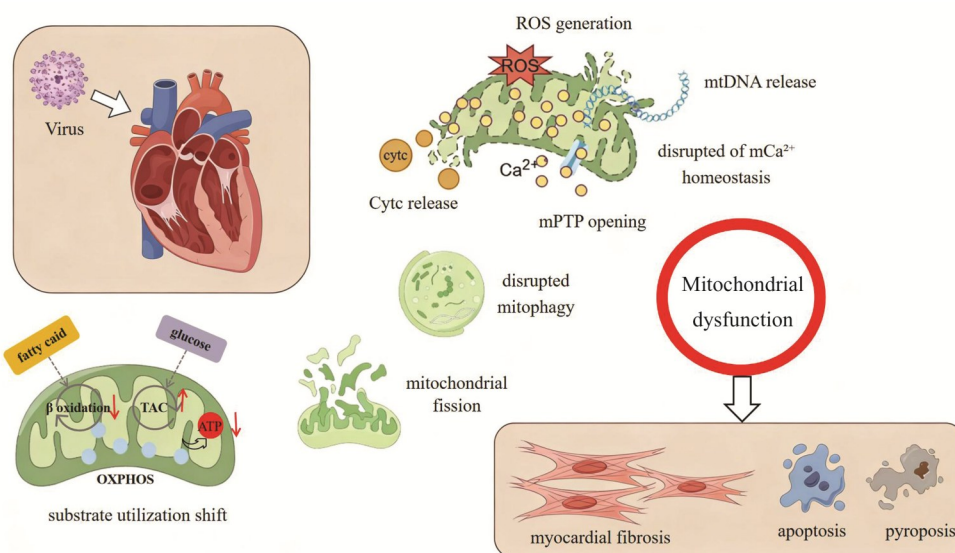


图3 线粒体功能障碍导致心肌炎的发生发展的机制

注:病毒感染心肌细胞后,可诱发一系列的线粒体功能紊乱,包括氧化应激导致ROS大量产生、线粒体过度分裂、线粒体自噬受阻,以及能量代谢底物从脂肪酸氧化向糖酵解转化。这些紊乱导致线粒体膜通透性增加、 $mCa^{2+}$ 稳态破坏、CytC释放、mtDNA释放至细胞质。线粒体损伤及代谢障碍可通过凋亡、焦亡等方式导致细胞程序性死亡,并激活成纤维细胞,推动心肌纤维化进程。

水平降低,同时心脏特异性Trx2敲除小鼠会出现类似DCM的病理特征,表现为左心室收缩功能降低,甚至心力衰竭而死亡。线粒体来源的ROS不仅是心肌细胞损伤的直接效应物,更是驱动心肌炎慢性期病理性重构与心肌纤维化的关键信号。在氧化应激下,受损或死亡的心肌细胞可激活心脏成纤维细胞。其中,线粒体ROS可作为一种强烈的促纤维化信号,激活成纤维细胞内的TGF- $\beta$ /Smad和MAPK等关键通路,并上调NOX4等促纤维化因子的表达。NOX4特异性地产生 $H_2O_2$ ,进而促进成纤维细胞的迁移、收缩、细胞外基质分泌、分化与增殖,从而推动纤维化进程<sup>[17]</sup>。

核因子促红细胞生成素-2相关因子2/血红素加氧酶1(nuclear factor erythropoietin-2-related factor 2/heme oxygenase 1, Nrf2/HO-1)是一种抗氧化反应的重要调节通路,可发挥抗炎、抗氧化、减少线粒体损伤、调节 $Ca^{2+}$ 内流及细胞死亡等作用。当细胞受ROS攻击时,Nrf2被激活,从细胞质中易位到细胞核与DNA上的抗氧化反应元件结合,增强抗氧化相关靶基因的表达,如HO-1以减少氧化应激。HO-1及其代谢产物胆绿素、CO和 $Fe^{2+}$ 可以通过清除超氧阴离子和羟基自由基来防止ROS的过度产生,同时还能调节SOD、GSH-Px和CAT的活性以清除过多的ROS<sup>[18]</sup>。FU等<sup>[19]</sup>研究发现自身免疫性心肌炎能够抑制Nrf2蛋白的表达及其核易位、减少HO-1的转录、从而加重氧化应激诱导的脂质过氧

化和心肌细胞凋亡。AI等<sup>[20]</sup>报道在CVB<sub>3</sub>诱导的VMC小鼠中,12/15脂氧合酶(12/15-lipoxygenase, 12/15-LO)显著上调,而Nrf2则明显下调;黄芩素通过抑制12/15-LO的表达,缓解了CVB<sub>3</sub>诱导的Nrf2和HO-1表达降低,改善了小鼠心肌细胞中炎症因子的产生及氧化应激。

此外,ROS对DNA、蛋白质和脂质的损伤可以直接导致心肌细胞的死亡,加上线粒体氧化/抗氧化系统的失衡,最终导致长期的组织损伤发展为DCM甚至心衰。目前认为大量ROS导致心脏重塑发展成DCM的机制可能跟下列因素有关:(1)线粒体功能障碍;(2)激活细胞信号,诱导心肌肥大及细胞死亡;(3)亲电产物引起的构象改变对蛋白质功能的损害<sup>[21]</sup>。

**4.2 线粒体自噬** 在持续收缩的高能量需求下,心肌细胞更易遭受氧化应激与线粒体损伤,因此依赖线粒体自噬及时清除功能异常的线粒体对维持心肌细胞稳态至关重要。自噬功能受损可导致线粒体在胞内异常聚集与分布紊乱,并直接引起心肌收缩功能下降。QIU等<sup>[22]</sup>发现Parkin介导的线粒体自噬在VMC中被激活,且Parkin敲除导致的心肌线粒体自噬活性降低及受损线粒体的积累与心功能障碍和生存率有关。在肠道病毒感染过程中,病毒蛋白酶通过靶向切割宿主线粒体自噬通路中的关键蛋白,从抑制自噬启动、干扰底物识别、阻断降解等多个环节破坏线粒体质量控制<sup>[6]</sup>。肠道病毒

CVB<sub>3</sub>因缺乏包膜一直被认为是通过其固有的细胞溶解性使受感染的宿主细胞破裂从而逃逸。然而,近年来发现 CVB<sub>3</sub>也可以通过“挟持”细胞脂质获得假包膜,从而增强其传染性。线粒体膜可能作为病毒假包膜的来源,使病毒以外泌体样颗粒的形式逃逸出细胞。SIN 等<sup>[23]</sup>报道了 CVB<sub>3</sub>能够触发线粒体自噬,其衣壳蛋白与细胞外微囊泡(extracellular microvesicles, EMV)有关,而 EMV 包含线粒体标志物及 LC3。肠道病毒可能利用 EMV 增加其传染性从而加重心肌炎,导致心功能障碍。

**4.3 钙稳态**  $\text{Ca}^{2+}$ 信号转导在维持心肌细胞 ECC 中起着重要作用,细胞质中游离  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度异常增高可导致细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 超载。线粒体可以作为细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 储存库来缓冲细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度。线粒体钙( $\text{mCa}^{2+}$ )作为第二信使能够参与三羧酸循环及 ETC 中的某些酶促过程,并且参与 IMM 上许多载体蛋白的物质交换,进而影响线粒体能量代谢及 ROS 产生。 $\text{mCa}^{2+}$ 稳态是指线粒体动态调节其内部  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度的能力,取决于  $\text{mCa}^{2+}$ 的摄取和释放之间的平衡。 $\text{mCa}^{2+}$ 摄取主要取决于 IMM 上的线粒体钙单向转运蛋白(mitochondrial  $\text{Ca}^{2+}$  uniporter, MCU),其活性依赖于细胞内  $\text{Ca}^{2+}$ 浓度和跨膜电位。 $\text{mCa}^{2+}$ 的释放通过钠钙交换器( $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$  exchanger, NCLX)及 mPTP 来调节。当  $\text{mCa}^{2+}$ 稳态被破坏时可诱导 ROS 产生、线粒体膜电位崩溃以及 Cyt c 等促凋亡因子的释放,导致细胞代谢功能障碍或死亡。CVB<sub>3</sub>感染可引起心肌细胞内  $\text{mCa}^{2+}$ 超载, mPTP 开放进而导致细胞凋亡<sup>[24]</sup>。VAN HUYNH<sup>[25]</sup>在 SARS-CoV-2 病毒刺突蛋白处理后的人心肌细胞中发现了  $\text{mCa}^{2+}$ 增加、线粒体膜电位破坏及 ROS 积累,从而损害心肌细胞的线粒体功能。

**4.4 程序性细胞死亡** 线粒体在应激或损伤时,可通过 OMM 通透性增加、mPTP 开放等途径将 mtDNA 释放至细胞质或细胞外。释放的 mtDNA 作为一种损伤相关分子模式,被细胞质中的环状 GMP-AMP 合成酶(cyclic GMP-AMP synthase, cGAS)识别,进而催化生成第二信使环状 GMP-AMP(cyclic GMP-AMP, cGAMP)。cGAMP 结合并激活内质网上的干扰素基因刺激因子(stimulator of interferon genes, STING),使其转位并招募 TANK 结合激酶 1,最终磷酸化转录因子干扰素调控因子 3(interferon regulatory factor 3, IRF3)和 NF- $\kappa$ B,启动 I 型干扰素及促炎因子表达<sup>[26]</sup>。

激活的 cGAS-STING 通路可通过 IRF3 与

BAX 蛋白的相互作用促进线粒体凋亡途径,诱导 Cyt c 释放至细胞质,激活 caspase 级联反应,启动细胞凋亡,并进一步增加 OMM 通透性,形成自我放大的损伤循环。CVB<sub>3</sub>感染能够增加心肌细胞中  $\text{Ca}^{2+}$ -钙调素依赖激酶 II 的活化,引起  $\text{mCa}^{2+}$ 超载、mPTP 的开放及 Cyt c 的释放,从而加剧凋亡相关的心肌损伤<sup>[27]</sup>。此外, CVB<sub>3</sub>还能够使钙蛋白酶活性增加,促进 Drp-1 在 OMM 上的积累及后续的线粒体裂变,进一步驱动心肌细胞凋亡<sup>[28]</sup>。

CVB<sub>3</sub>感染诱导心肌细胞释放的 mtDNA 可激活巨噬细胞中的 cGAS-STING-NF- $\kappa$ B 通路,驱动炎症反应<sup>[29]</sup>。活化的 STING 能够促进 NLRP3 炎症小体的组装,从而激活 Caspase-1 并切割 Gasdermin-D 蛋白,执行细胞焦亡程序。同时病毒也能够直接激活 NLRP3 及 CARD8 等炎症小体,导致心肌细胞膜肿胀破裂及焦亡,且因病毒感染后产生的大量 ROS 会进一步加剧焦亡,形成恶性病理循环<sup>[30-31]</sup>。

铁死亡是一种铁依赖性程序性细胞死亡方式,其特征为细胞内铁超载、脂质过氧化物及 ROS 的致死性积累。cGAS-STING 通路可激活晚期糖基化终末产物受体(receptor for advanced glycation end products, RAGE)后,其下游 JNK1/2 激酶。通过 RAGE-JNK1/2 轴上调核受体共激活因子 4(nuclear receptor coactivator 4, NCOA4)诱导铁蛋白自噬,导致游离铁超载。同时激活 p53 抑制 GSH/GPX4 抗氧化活性<sup>[32]</sup>。2022 年 KUNG 等<sup>[33]</sup>发现肠道病毒可以通过诱导铁死亡的关键因子,酰基辅酶 A 合成酶长链家族成员 4(Acyl CoA synthetase long-chain family member 4, ACSL4),来参与病毒复制,加重过氧化物的堆积及炎症细胞浸润,而 ACSL4 抑制剂则可以通过抑制铁死亡来降低病毒复制。

**4.5 线粒体能量代谢重塑** 健康心脏的线粒体具有高度的“代谢灵活性”,利用不同的底物以适应不同的生理和病理状态。虽然脂肪酸在所有能量底物中产生的 ATP 最多,同时它们也需要消耗更多的氧气来产生 ATP。因此,在氧气充分的情况下,心脏能量代谢不会受影响,而当心肌组织缺血缺氧时,脂肪酸的利用率明显降低,以葡萄糖为底物的能量代谢增加。当心肌受损导致线粒体底物利用转换、氧化磷酸化异常合并高能磷酸化合物减少时,心肌将发生代谢重塑,导致心脏能量匮乏,心肌损伤进一步加剧。

过氧化物酶体增殖激活受体  $\alpha$ (peroxisome pro-

liferator activated receptor alpha, PPAR $\alpha$ )/PGC-1 $\alpha$ 已被广泛认可为心脏能量代谢的关键调节因子。PPAR $\alpha$ 作为核受体,可被游离脂肪酸等内源性配体激活,进而启动下游一系列参与脂肪酸氧化与能量代谢的相关基因表达。而PGC-1 $\alpha$ 作为PPAR $\alpha$ 关键共激活因子,两者相互作用共同调节线粒体功能与代谢稳态。在VMC急性期,免疫细胞浸润释放的促炎细胞因子(如TNF- $\alpha$ )激活心肌细胞内NF- $\kappa$ B信号通路,进而直接抑制PPAR $\alpha$ /PGC-1 $\alpha$ 的转录活性<sup>[34]</sup>。这导致下游调控线粒体生物合成与氧化代谢的核心转录因子表达下降,脂肪酸氧化与氧化磷酸化相关基因广泛下调,致使心肌ATP合成严重不足与能量匮乏。与此同时,糖酵解相关基因及缺氧诱导因子表达上调,推动能量代谢底物从脂肪酸氧化向糖酵解发生的“病理性切换”。

除上述转录水平的调控紊乱,脂肪酸代谢通路中关键蛋白的表达异常同样加剧了心肌损伤。心脏型脂肪酸结合蛋白(heart-type fatty acid binding protein, H-FABP)作为转运脂肪酸的一种蛋白,目前已在心肌梗死、心绞痛及心衰的早期诊断和评估预后中得到了广泛应用。当心肌缺血缺氧损伤时,H-FABP早在症状出现的90 min后就释放到血液中,6~8 h内达到高峰,因而临床上常将其作为心肌损伤的早期标志物。此外,H-FABP还可能具有预后特性,早期H-FABP的升高与急性心梗患者的死亡率及其他不良心脏事件的概率增加有关<sup>[35]</sup>。且最近也有研究<sup>[36]</sup>将H-FABP的水平变化用于分析VMC患儿的心肌损害严重程度,结果显示H-FABP的水平随着患儿病情严重程度的增加而增加,与心肌损伤程度成正比,具有早期临床诊断及病情评估价值。有机阳离子/肉碱转运体(organization/carnitine transporter, OCTN2)是一种能够使肉碱及一些有机阳离子在细胞膜上同向转运的蛋白,进入细胞质中的肉碱能够协助脂肪酸从细胞质中进入到线粒体内进行 $\beta$ 氧化。GRUBE等<sup>[37]</sup>利用CVB<sub>3</sub>构建VMC小鼠模型后,发现OCTN2的表达显著降低,肉碱血浆浓度增加,脂肪酸 $\beta$ 氧化减少,且OCTN2的表达与心脏功能性参数(如左心射血分数、左心室舒张末期内径)存在相关性。

## 5 靶向线粒体治疗心肌炎

结合前文,线粒体功能障碍及能量代谢异常与心肌炎的发生发展密切相关,因此通过靶向线粒体

疗法,改善能量代谢可能是治疗心肌炎的有前景的方法之一。目前已有大量根据线粒体功能障碍及能量代谢异常所设计的动物和临床干预实验,目的是提高心肌炎的治疗效果及安全性,改善患儿的不良预后,不断地探索更有效的治疗方案。

**5.1 抗氧化应激** ROS作为高活性物质,会使机体处于氧化应激状态,抗氧化剂可以有效减少ROS生成以维持其平衡。辅酶Q10(coenzyme Q10, CoQ10)是线粒体ETC过程中的重要参与者,能够促进OXPHOS、抗氧自由基及维持生物膜结构的完整性。CoQ10可以通过解偶联蛋白来降低IMM电势,从而使ROS生成减少。同时CoQ10的抗氧化特性还取决于回收其他抗氧化剂的能力,如维生素C及维生素E。CoQ10能够通过增强细胞有氧代谢,减少氧化应激,抑制炎症反应对多种心血管疾病起保护作用。且目前CoQ10联合其他药物(如磷酸肌酸钠、果糖二磷酸及曲美他嗪)已经广泛的应用到了心肌炎的临床治疗中,并具有良好的治疗效果<sup>[38-40]</sup>。米托蒽醌甲磺酸盐(mitoquinone mesylate, MitoQ)作为一种新型的线粒体靶向抗氧化剂,是CoQ10与三苯基磷阳离子(triphenylphosphonium, TPP<sup>+</sup>)结合构成。TPP<sup>+</sup>作为亲脂性载体协助CoQ10进入线粒体内,发挥抗氧自由基作用。此外,MitoQ还能可以有效抑制线粒体膜电位的降低,减轻细胞凋亡和线粒体损伤,改善线粒体功能障碍。在CVB<sub>3</sub>诱导的心肌炎模型中,发现MitoQ能够抑制ROS水平,增加抗氧化剂SOD水平,并且还能影响凋亡相关因子及炎症因子的表达,从而改善VMC小鼠心肌组织损伤<sup>[41]</sup>。此外也有研究<sup>[42]</sup>认为MitoQ能够抑制CVB<sub>3</sub>的复制,发挥抗病毒作用。

Mito-TEMPO是另一种线粒体靶向SOD类似物,由抗氧化剂氮氧哌啶与TPP<sup>+</sup>偶联组成,能够快速的穿过线粒体脂质双层发挥抗氧化作用。Mito-TEMPO也已在心肌炎的动物模型中进行了研究,LIU等<sup>[43]</sup>提前在CVB<sub>3</sub>感染的小鼠模型中腹腔注射Mito-TEMPO,结果显示心肌炎性细胞浸润减少、ROS水平降低且小鼠心功能改善。他们还进一步发现Mito-TEMPO降低了CVB<sub>3</sub>诱导的与焦亡相关的Gasdermin-D蛋白与Caspase-1水平的升高,以及小鼠血清心肌酶、IL-18和IL-1 $\beta$ 的升高,这均表明Mito-TEMPO通过抗氧化应激减少心肌细胞焦亡来发挥心脏保护作用。

N-乙酰半胱氨酸(N-acetylcysteine, NAC)是细胞内还原型谷胱甘肽的前体,可以通过促进GSH合

成同样发挥抗氧化作用。NAC能够减轻心肌组织氧化应激反应,抑制纤维化,减缓心脏的病理重塑。WANG等<sup>[44]</sup>在CVB<sub>3</sub>构建的心肌炎小鼠模型中发现NAC可以通过阻断Caspase-1和病毒蛋白酶来抑制病毒复制和炎症反应,改善小鼠心肌损伤。

维生素C是一种水溶性强效抗氧化剂,用于清除氧自由基以发挥抗氧化应激作用。一项针对8项临床随机对照试验的荟萃分析<sup>[45]</sup>结果显示,维生素C联合常规治疗在儿童VMC的总体有效率及心肌酶改善方面优于常规治疗,这表明一定剂量的维生素C能够增强疗效,改善左心室功能,促进心肌恢复。

大麻二酚(cannabidiol, CBD)作为大麻的一种非精神活性成分,区别于四氢大麻酚等非法药物,被认为是一种无毒且非成瘾性的物质,在心肌炎的治疗中也起到一定的积极作用。LEE等<sup>[46]</sup>在实验性自身免疫性心肌炎小鼠模型中注射CBD,结果显示CBD能够减轻氧化应激,下调了NOX亚基p47phox的表达,同时还降低了炎症细胞浸润和促炎因子表达,改善了小鼠左心室收缩及舒张功能障碍。此外,HO-1也可以作为一种重要的抗氧化剂通过清除ROS来防止脂质和蛋白质过度氧化。已有研究<sup>[19-20,47-48]</sup>表明熊果酸、黄芩素、乌那他汀及脂蛋白A4受体激动剂BML-111等可以通过增强Nrf2的表达,激活Nrf2/HO-1信号通路,进而增加HO-1转录,抑制氧化应激来改善心肌炎小鼠心功能。

**5.2 改善线粒体功能障碍** 在功能失调的线粒体中,呼吸链异常,IMM去极化,线粒体自噬受损,异常线粒体裂变等均会影响心肌炎的发生发展。有研究<sup>[49]</sup>表明,AMP活化蛋白激酶通过磷酸化Ser495来激活PINK1,以增强线粒体自噬并减轻线粒体功能障碍,对于缓解心力衰竭的进展是必要的。一项关于黄连素改善心功能的研究<sup>[50]</sup>中发现,黄连素能够上调PINK1/Parkin通路介导的线粒体自噬,改善心肌细胞凋亡及心脏重塑。

此外,Drp-1依赖性线粒体裂变在心肌炎的发展中也发挥重要作用。Drp-1除了能够被Parkin泛素化激活,同时还受磷酸化调节,其中Ser616和Ser637已被广泛报道。Drp-1 Ser616磷酸化后激活Drp-1向OMM易位,促进线粒体分裂;而Drp-1 ser637磷酸化则起到截然不同的作用,能够抑制Drp-1的活化,进而抑制线粒体分裂<sup>[13]</sup>。在脂多糖构建的感染性心肌病小鼠模型中,发现黄芪多糖能够通过抑制Drp-1的过表达,抑制线粒体分裂,减轻

心肌细胞损伤<sup>[51]</sup>。SHI等<sup>[28]</sup>报道钙蛋白酶抑制剂PD150606抑制了Drp-1 Ser637位点上的去磷酸化,减少线粒体裂变,改善线粒体功能,减轻了CVB<sub>3</sub>感染诱导的心肌细胞凋亡。LCZ696是一种血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂,已被报道<sup>[52]</sup>能够减少炎症及细胞凋亡,对VMC的小鼠心脏具有保护作用。研究人员证明了LCZ696是通过抑制Drp-1 Ssr616位点的磷酸化来下调线粒体裂变,从而改善VMC小鼠的心功能。

褪黑素目前被认为是心血管系统调节线粒体稳态的重要因子,在减轻CVB<sub>3</sub>感染的心肌细胞线粒体功能障碍中也发挥了一定作用。褪黑素通过调节线粒体功能和线粒体氧化应激在脓毒症心肌炎中发挥保护作用<sup>[53]</sup>。OUYANG等<sup>[54]</sup>发现褪黑素能够减少mPTP的开放,稳定线粒体膜,降低细胞质中细胞凋亡原Cyt c的表达。这可能与褪黑素抑制了CVB<sub>3</sub>感染所导致的巨噬细胞刺激1(macrophage stimulating 1, Mst1)上调有关,在他们此后的另一项研究<sup>[55]</sup>中也得到了证实,褪黑素治疗能够抑制脂多糖诱导的脓毒性心肌病小鼠模型中Mst1-JNK信号通路的表达,促进心肌细胞存活及线粒体稳定。因此,抑制Mst1通路改善线粒体稳态及细胞存活也可能成为心肌炎的一种新的治疗选择。

**5.3 调节心脏能量代谢** 改善心肌物质代谢并提高心脏能量利用率对心肌炎的治疗也具有重要意义。左卡尼汀,又称左旋肉毒碱,是长链脂肪酸 $\beta$ 氧化所必需的化合物,通过OMM上的OCTN2协助脂酰辅酶A进入线粒体,调控脂肪酸/葡萄糖氧化供能的平衡,改善细胞内长链脂酰辅酶A的堆积,降低细胞膜损伤。此外,LI等<sup>[56]</sup>报道左卡尼汀能够通过抑制Bax/Bcl-2信号通路及促炎因子的表达,来减少心肌细胞凋亡并改善小鼠心肌梗死后的心脏肥大及纤维化。EMRAN等<sup>[57]</sup>发现左卡尼汀还能具有提高抗氧化酶活性和氧自由基清除能力,下调TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 炎症介质的表达,减轻了氧化应激及炎症反应。目前左卡尼汀也已用于临床上VMC患儿的治疗,予以观察组患儿在常规治疗的基础上加用左卡尼汀100 mg $\cdot$ kg<sup>-1</sup> $\cdot$ d<sup>-1</sup>,连续使用1周,结果显示观察组患儿的心肌损伤标志物及炎症因子显著下降,治疗的总体有效率明显高于常规治疗的对照组,且不良反应发生率较少<sup>[58]</sup>。

曲美他嗪是一种3-酮酰辅酶A硫解酶,能够减少脂肪酸氧化,增强葡萄糖代谢,利用有限的氧产生ATP,从而优化心肌能量代谢,进而改善心脏功

能。曲美他嗪还能够缓解线粒体内  $\text{Ca}^{2+}$  超载,减轻线粒体肿胀,改善线粒体功能。在异丙肾上腺素诱导的大鼠心肌损伤模型中,曲美他嗪阻止了ATP含量的下降及丙二醛水平升高,抑制儿茶酚胺介导的细胞内舒张期  $\text{Ca}^{2+}$  浓度升高,防止心肌细胞L型  $\text{Ca}^{2+}$  通道密度的降低,从而起到心肌保护作用<sup>[59]</sup>。2021年一项荟萃分析<sup>[60]</sup>纳入了29项随机对照试验,分析了曲美他嗪联合其他中草药对VMC患者的疗效,结果显示,曲美他嗪联合治疗在改善临床症状,降低不良反应及心肌酶水平方面与常规治疗相比具有显著优势。

磷酸肌酸(phosphocreatine, Pcr)是一种高能化合物,能通过“肌酸穿梭”将线粒体产生的ATP形成Pcr,然后通过浓度梯度扩散到细胞质,将其磷酸键转移给ADP生成ATP提供能量需求。同时在线粒体缺血缺氧的情况下,ATP生成异常,Pcr可迅速的提供能量,保证心肌细胞的供能。除了充当能量载体,Pcr还起到抗氧化作用来减轻细胞过氧化损伤,并通过多靶点和多途径抗细胞凋亡,以维持膜的完整性和稳定性。马科等<sup>[61]</sup>对94例VMC患儿进行对照分析,其中47例进行常规治疗,47例在常规治疗的基础上加用磷酸肌酸钠,从临床疗效、心肌酶及血肌钙蛋白改善水平对比两组的有效性,结果显示,磷酸肌酸钠组治愈率和改善率均高于常规治疗组。

1,6-二磷酸果糖(fructose-1,6-diphosphate, FDP)也是一种常用于改善心肌能量代谢的药物,能够调节果糖激酶及丙酮酸激酶的活性,提高能量代谢率,改善心肌能量供给。此外FDP还具有膜稳定、抗氧化应激、减轻  $\text{Ca}^{2+}$  超载、抗炎症和改善心功能等作用。彭程等<sup>[62]</sup>将106例VMC患儿分为2组,观察组在抗病毒治疗的基础上加用FDP,结果显示FDP组的心肌酶谱及心功能改善情况明显优于对照组,且具有较高的用药安全性。

非诺贝特是PPAR $\alpha$ 的激动剂,调节脂质代谢,降低胆固醇及甘油三酯,还起到抗炎、抗氧化和抗纤维化的作用。在高血压小鼠模型中,发现非诺贝特能够上调琥珀酸脱氢酶及脂肪酸氧化相关基因的表达来增强脂肪酸氧化并改善了线粒体结构与功能<sup>[63]</sup>。目前也有研究<sup>[64]</sup>发现了非诺贝特在实验性自身免疫性心肌炎小鼠治疗中的作用,其可能是通过抑制Th17相关炎症细胞因子和纤维化相关因子的分泌,缓解心肌炎症和纤维化从而改善小鼠预后,因此非诺贝特也有望成为缓解心肌炎的候选药

物之一。

此外,目前有研究认为抑制糖酵解可能为治疗心肌炎提供新的方向。QIAN等<sup>[65]</sup>发现CVB<sub>3</sub>感染的心肌细胞中,葡萄糖转运蛋白及糖酵解关键酶的表达增加,且糖酵解抑制剂能通过下调自噬途径和加速自噬体降解来抑制病毒复制。LU等<sup>[66]</sup>在自身免疫性心肌炎小鼠模型中发现,磷酸甘油酸激酶1(phosphoglycerate kinase 1, PGK1)抑制剂能够减轻心肌炎症浸润及纤维化程度,改善小鼠心功能,防止心脏扩大。他们认为PGK1可能是通过介导糖酵解及ROS的产生来调节Th17细胞的活化及分化,启动心脏炎症反应并促进DCM的发展。另一项研究<sup>[67]</sup>也表明,继发于心肌炎的DCM患者CD4<sup>+</sup> T细胞的糖酵解能力增强,且糖酵解抑制剂2-脱氧-D-葡萄糖逆转了自身免疫诱导的DCM小鼠的心功能不全。

**5.4 新型线粒体靶向药物的临床潜力** 线粒体靶向药物作为一类新兴的治疗策略,已在其他心血管疾病或系统性疾病中进入临床研发阶段。尽管目前在心肌炎中的直接临床证据尚在积累,但这些药物因其明确的作用靶点和已在其他适应证中验证的有效性,使其成为极具转化前景的候选疗法。它们为干预心肌炎中线粒体功能障碍这一关键病理机制提供了新型的靶向干预策略。本文总结了几种已在其他疾病中进入临床试验的线粒体靶向药物,见表1。

## 6 结论和展望

心肌炎好发于儿童及青少年,临床表现差异很大,轻者可无明显症状或有轻微临床症状,少数严重者可出现心源性休克、心力衰竭甚至猝死。且目前心肌炎的发病机制不明,仍缺乏特效疗法,因此深入研究心肌炎的发病机制,探索积极有效的治疗方法具有重要意义。线粒体作为细胞重要的组成部分,其主要功能是产生ATP调节细胞代谢,还参与ROS产生、 $\text{Ca}^{2+}$ 转运、信号传导及细胞死亡等。心脏作为体内含线粒体数量最多的组织,任何导致线粒体功能障碍及能量代谢异常的因素均可影响心肌炎的病理过程。现有研究表明,靶向改善线粒体功能障碍、促进ROS清除、纠正能量代谢紊乱,可以为临床上心肌炎的治疗提供更多的思路 and 选择。然而,将线粒体靶向治疗转化为临床有效干预仍面临多重挑战。线粒体具有动态的双膜结构与高度

表 1 线粒体靶向药物的临床试验总结

| 药物     | 主要作用靶点/机制                 | 疾病        | 剂量                                                           | 编号          |
|--------|---------------------------|-----------|--------------------------------------------------------------|-------------|
| MitoQ  | TPP <sup>+</sup> 偶联抗氧化剂   | 扩张型心肌病    | 40 mg•d <sup>-1</sup>                                        | NCT05410873 |
| SS-31  | 靶向心磷脂的抗氧化肽                | 弗里德里希共济障碍 | 低剂量:20~30 mg•d <sup>-1</sup><br>高剂量:40~60 mg•d <sup>-1</sup> | NCT05168774 |
| KH176  | 线粒体靶向抗氧化剂                 | 原发性线粒体病   | 100~200 mg•d <sup>-1</sup>                                   | NCT04165239 |
| 烟酰胺核苷  | 提升NAD <sup>+</sup> 水平     | 心力衰竭      | 初始剂量 500 mg•d <sup>-1</sup>                                  | NCT04528004 |
| NAC    | 促进 GSH 合成                 | 急性心梗      | 29.7 g (48 h 维持)                                             | NCT04023266 |
| 环孢素 A  | 抑制 mPTP                   | 心脏骤停      | 2.5 mg•kg <sup>-1</sup>                                      | NCT01595958 |
| 精氨酸血红素 | 诱导 HO-1 生成,抗氧化作用          | 急性心梗      | 3 mg•kg <sup>-1</sup> •次 <sup>-1</sup>                       | NCT00483587 |
| 褪黑素    | 抗炎、抗凋亡、抗氧化                | 急性呼吸窘迫综合征 | 50 mg•d <sup>-1</sup>                                        | NCT04570254 |
| 非诺贝特   | PPAR $\alpha$ 的激动剂,调节脂质代谢 | 冠心病       | 200 mg•d <sup>-1</sup>                                       | NCT01462877 |
| SKQ1   | TPP <sup>+</sup> 偶联抗氧化剂   | 干眼症       | /                                                            | NCT03764735 |
| 尿素素 A  | 诱导线粒体自噬                   | 衰老        | /                                                            | NCT04160312 |

异质性,传统递送系统难以实现细胞器水平的高选择性靶向,且需在干预同时避免干扰其正常生理功能。目前采用的脂亲阳离子(如 TPP<sup>+</sup>)虽可介导活性分子进入线粒体,但仍存在脱靶效应与潜在毒性风险。并且目前仍缺乏能够动态、无创评估线粒体功能的可靠生物标志物,使得疗效监测方面存在局限。此外,临床转化仍是当前重要瓶颈。多数线粒体靶向药物在临床前研究阶段效果显著,却在临床试验中因个体表型与病理进程的复杂性而疗效不一。未来研究应融合纳米技术与新型载体、生物标志物与多组学方法,发展更精准、可控的线粒体靶向策略,并推动其在心肌炎诊疗中的个体化应用。



开放科学(资源服务)标识码(OSID):

参考文献

[1] LAW Y M, LAL A K, CHEN S, et al. Diagnosis and management of myocarditis in children: A scientific statement from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2021, 144(6): e123-e135.

[2] O'REILLY L A, HUGHES P, LIN A, et al. Loss of c-REL but not NF- $\kappa$ B2 prevents autoimmune disease driven by FasL mutation[J]. *Cell Death Differ*, 2015, 22(5): 767-778.

[3] LASRADO N, REDDY J. An overview of the immune mechanisms of viral myocarditis[J]. *Rev Med Virol*, 2020, 30(6): e2131.

[4] TANG W H W, NAGA PRASAD S V. Autoantibodies and cardiomyopathy: Focus on beta-1 adrenergic receptor autoantibodies[J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2022, 80(3): 354-363.

[5] MONE K, REDDY J. The knowns and unknowns of

cardiac autoimmunity in viral myocarditis[J]. *Rev Med Virol*, 2023, 33(6): e2478.

[6] MOHAMUD Y, LI B, BAHREYNI A, et al. Mitochondria dysfunction at the heart of viral myocarditis: Mechanistic insights and therapeutic implications[J]. *Viruses*, 2023, 15(2): 351.

[7] TSUTSUI H, KINUGAWA S, MATSUSHIMA S. Oxidative stress and heart failure[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2011, 301(6): H2181-H2190.

[8] D'ORIA R, SCHIPANI R, LEONARDINI A, et al. The role of oxidative stress in cardiac disease: From physiological response to injury factor[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 2020(1): 5732956.

[9] BAUER T M, MURPHY E. Role of mitochondrial calcium and the permeability transition pore in regulating cell death[J]. *Circ Res*, 2020, 126(2): 280-293.

[10] TÁBARA L C, SEGAWA M, PRUDENT J. Molecular mechanisms of mitochondrial dynamics[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2025, 26(2): 123-146.

[11] QUILES J M, GUSTAFSSON Å B. The role of mitochondrial fission in cardiovascular health and disease [J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(11): 723-736.

[12] KANE L A, LAZAROU M, FOGEL A I, et al. PINK1 phosphorylates ubiquitin to activate Parkin E3 ubiquitin ligase activity[J]. *J Cell Biol*, 2014, 205(2): 143-153.

[13] JIN J Y, WEI X X, ZHI X L, et al. Drp1-dependent mitochondrial fission in cardiovascular disease[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2021, 42(5): 655-664.

[14] HALLING J F, PILEGAARD H. PGC-1 $\alpha$ -mediated regulation of mitochondrial function and physiological implications[J]. *Appl Physiol Nutr Metab*, 2020, 45 (9): 927-936.

[15] 郭玉博,周令望,陈福来,等. 人硫氧还蛋白基因表达对病毒性心肌炎小鼠心肌炎症反应的影响及其机制[J]. *中华心血管病杂志*, 2018, 46(6): 444-449.

- GUO Y B, ZHOU L W, CHEN F L, et al. Effects and related mechanism of overexpression of human thioredoxin on the inflammatory response in mice with viral myocarditis[J]. *Chin J Cardiol*, 2018, 46(6): 444-449.
- [16] HUANG Q H, ZHOU H J, ZHANG H F, et al. Thioredoxin-2 inhibits mitochondrial reactive oxygen species generation and apoptosis stress kinase-1 activity to maintain cardiac function[J]. *Circulation*, 2015, 131(12): 1082-1097.
- [17] DUBEY N, CHATURVEDI G, SINGH S, et al. Beyond conventional therapy: NOX4 as a promising target in cardiomyopathy[J]. *Mol Biol Rep*, 2025, 52(1): 704.
- [18] ZHANG X Y, YU Y H, LEI H Y, et al. The Nrf-2/HO-1 signaling axis: A ray of hope in cardiovascular diseases[J]. *Cardiol Res Pract*, 2020, 2020(1): 5695723.
- [19] FU Y N, LIU T S, HE S K, et al. Ursolic acid reduces oxidative stress injury to ameliorate experimental autoimmune myocarditis by activating Nrf2/HO-1 signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2023, 14: 1189372.
- [20] AI F, ZHENG J Y, ZHANG Y W, et al. Inhibition of 12/15-LO ameliorates CVB3-induced myocarditis by activating Nrf2[J]. *Chem Biol Interact*, 2017, 272: 65-71.
- [21] TADA Y, SUZUKI J I. Oxidative stress and myocarditis[J]. *Curr Pharm Des*, 2016, 22(4): 450-471.
- [22] QIU Y X, XU J, CHEN Y L, et al. Parkin plays a crucial role in acute viral myocarditis by regulating mitophagy activity[J]. *Theranostics*, 2024, 14(13): 5303-5315.
- [23] SIN J, MCINTYRE L, STOTLAND A, et al. Coxsackievirus B escapes the infected cell in ejected mitophagosomes[J]. *J Virol*, 2017, 91(24): e01347-e01317.
- [24] PEISCHARD S, HO H T, THEISS C, et al. A kidnapping story: How coxsackievirus B3 and its host cell interact[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2019, 53(1): 121-140.
- [25] VAN HUYNH T, RETHI L, LEE T W, et al. Spike protein impairs mitochondrial function in human cardiomyocytes: Mechanisms underlying cardiac injury in COVID-19[J]. *Cells*, 2023, 12(6): 877.
- [26] XIANG M, YANG M L, ZHANG L J, et al. Mitochondrial DNA dysfunction in cardiovascular diseases: A novel therapeutic target[J]. *Antioxidants*, 2025, 14(9): 1138.
- [27] NIE J G, TA N, LIU L J, et al. Activation of CaMKII via ER-stress mediates coxsackievirus B3-induced cardiomyocyte apoptosis[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(2): 488-498.
- [28] SHI H, YU Y, LIU X X, et al. Inhibition of calpain reduces cell apoptosis by suppressing mitochondrial fission in acute viral myocarditis[J]. *Cell Biol Toxicol*, 2022, 38(3): 487-504.
- [29] QIN A D, WEN Z K, XIONG S D. Myocardial mitochondrial DNA drives macrophage inflammatory response through STING signaling in coxsackievirus B3-induced viral myocarditis[J]. *Cells*, 2023, 12(21): 2555.
- [30] LI W D, CHEN M, XU L S, et al. Morroniside alleviates coxsackievirus B3-induced myocardial damage apoptosis via restraining NLRP3 inflammasome activation[J]. *RSC Adv*, 2019, 9(3): 1222-1229.
- [31] NADKARNI R, CHU W C, LEE C Q E, et al. Viral proteases activate the CARD8 inflammasome in the human cardiovascular system[J]. *J Exp Med*, 2022, 219(10): e20212117.
- [32] ZHANG Z Y, YANG Z H, WANG S, et al. Ferroptosis and pyroptosis: Mediating mechanisms of the cGAS/STING pathway and therapeutic strategies in heart failure[J]. *Ageing Res Rev*, 2026, 113: 102932.
- [33] KUNG Y A, CHIANG H J, LI M L, et al. Acyl-coenzyme a synthetase long-chain family member 4 is involved in viral replication organelle formation and facilitates virus replication via ferroptosis[J]. *mBio*, 2022, 13(1): e02717-e02721.
- [34] REMELS A H V, DERKS W J A, CILLERO-PASTOR B, et al. NF- $\kappa$ B-mediated metabolic remodelling in the inflamed heart in acute viral myocarditis[J]. *Biochim Biophys Acta BBA Mol Basis Dis*, 2018, 1864(8): 2579-2589.
- [35] YE X D, HE Y, WANG S, et al. Heart-type fatty acid binding protein (H-FABP) as a biomarker for acute myocardial injury and long-term post-ischemic prognosis[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7): 1155-1163.
- [36] 焦书丽, 易庆军, 任丹. 病毒性心肌炎患儿血清 IMA、h-FABP 水平变化及与心肌损害的相关性[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(20): 91-94.
- JIAO S L, YI Q J, REN D. The level of serum IMA and h-FABP in children with viral myocarditis and its correlation with myocardial damage[J]. *China J Mod Med*, 2020, 30(20): 91-94.
- [37] GRUBE M, AMELING S, NOUTSIAS M, et al. Selective regulation of cardiac organic cation transporter novel type 2 (OCTN2) in dilated cardiomyopathy[J]. *Am J Pathol*, 2011, 178(6): 2547-2559.
- [38] 张云燕, 林威钢, 杨晓鸿, 等. 磷酸肌酸钠联合辅酶 Q10 治疗病毒性心肌炎的效果[J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(10): 2265-2268.
- ZHANG Y Y, LIN W G, YANG X H, et al. Effect of creatine phosphate sodium combined with coenzyme Q10 in the treatment of viral myocarditis[J]. *Matern Child Health Care China*, 2021, 36(10): 2265-2268.
- [39] 赵叶, 史敏. 果糖二磷酸钠联合辅酶 Q10 治疗小儿病毒性心肌炎的临床效果[J]. *临床医学研究与实践*, 2023, 8(18): 77-80.

- ZHAO Y, SHI M. Clinical effect of fructose sodium di-phosphate combined with coenzyme Q10 in the treatment of viral myocarditis in children[J]. *Clin Res Pract*, 2023, 8(18): 77-80.
- [40] YIN Y J, ZENG S L, LI Y W, et al. The effect of coenzyme Q10 plus trimetazidine on acute viral myocarditis treatment[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(12): 13854-13861.
- [41] 谭宁, 李巴仑, 艾力·艾尔肯, 等. 线粒体靶向抗氧化剂 MitoQ 研究进展[J]. *农业生物技术学报*, 2024, 32(6): 1432-1439.
- TAN N, LI B L, AILI·AIERKEN, et al. Research progress on mitochondrial targeted antioxidant MitoQ[J]. *J Agric Biotechnol*, 2024, 32(6): 1432-1439.
- [42] KIM S R, SONG J H, AHN J H, et al. Obesity exacerbates coxsackievirus infection via lipid-induced mitochondrial reactive oxygen species generation[J]. *Immune Netw*, 2022, 22(2): e19.
- [43] LIU X X, LI M H, CHEN Z W, et al. Mitochondrial calpain-1 activates NLRP3 inflammasome by cleaving ATP5A1 and inducing mitochondrial ROS in CVB3-induced myocarditis[J]. *Basic Res Cardiol*, 2022, 117(1): 40.
- [44] WANG Y, ZHAO S X, CHEN Y, et al. N-Acetyl cysteine effectively alleviates Coxsackievirus B-Induced myocarditis through suppressing viral replication and inflammatory response[J]. *Antivir Res*, 2020, 179: 104699.
- [45] CHEN S D, ZHAO W L, ZHANG B J, et al. Clinical effect of intravenous vitamin C on viral myocarditis in children: A systematic review and meta-analysis[J]. *Evid Based Complementary Altern Med*, 2019, 2019(1): 3082437.
- [46] LEE W S, ERDELYI K, MATYAS C, et al. Cannabidiol limits T cell-mediated chronic autoimmune myocarditis: Implications to autoimmune disorders and organ transplantation[J]. *Mol Med*, 2016, 22: 136-146.
- [47] SONG F Q, KONG F P, ZHANG H Q, et al. Ulinastatin protects against CVB3-induced acute viral myocarditis through Nrf2 activation[J]. *Inflammation*, 2018, 41(3): 803-810.
- [48] JAÉN R I, FERNÁNDEZ-VELASCO M, TERRÓN V, et al. BML-111 treatment prevents cardiac apoptosis and oxidative stress in a mouse model of autoimmune myocarditis[J]. *FASEB J*, 2020, 34(8): 10531-10546.
- [49] WANG B, NIE J L, WU L J, et al. AMPK $\alpha$ 2 protects against the development of heart failure by enhancing mitophagy via PINK1 phosphorylation[J]. *Circ Res*, 2018, 122(5): 712-729.
- [50] ABUDUREYIMU M, YU W J, CAO R Y, et al. Berberine promotes cardiac function by upregulating PINK1/parkin-mediated mitophagy in heart failure[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 565751.
- [51] 陈旭红, 纪桢, 苑雅茹, 等. 黄芪多糖通过调节 Drp1 介导的线粒体分裂改善感染性心肌病[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2021, 28(4): 455-460.
- CHEN X H, JI Z, YUAN Y R, et al. Amelioration of mice septic cardiomyopathy after treatment with Astragalus polysaccharide via regulating mitochondrial fission mediated by Drp1[J]. *Chin J Integr Tradit West Med Intensive Crit Care*, 2021, 28(4): 455-460.
- [52] XU J, LIAN H, LIN Y N, et al. The protective effect of LCZ696 in coxsackievirus B3-induced acute viral myocarditis mice[J]. *ESC Heart Fail*, 2023, 10(1): 366-376.
- [53] CHEN L Y, TIAN Q, SHI Z G, et al. Melatonin alleviates cardiac function in sepsis-caused myocarditis via maintenance of mitochondrial function[J]. *Front Nutr*, 2021, 8: 754235.
- [54] OUYANG H C, ZHONG J K, LU J H, et al. Inhibitory effect of melatonin on Mst1 ameliorates myocarditis through attenuating ER stress and mitochondrial dysfunction[J]. *J Mol Histol*, 2019, 50(5): 405-415.
- [55] OUYANG H C, LI Q, ZHONG J K, et al. Combination of melatonin and irisin ameliorates lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction through suppressing the Mst1-JNK pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2020, 235(10): 6647-6659.
- [56] LI H R, ZHENG X M, LIU Y, et al. L-carnitine alleviates the myocardial infarction and left ventricular remodeling through bax/bcl-2 signal pathway[J]. *Cardiovasc Ther*, 2022, 2022(1): 9615674.
- [57] EMRAN T, CHOWDHURY N I, SARKER M, et al. L-carnitine protects cardiac damage by reducing oxidative stress and inflammatory response via inhibition of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 $\beta$  against isoproterenol-induced myocardial infarction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2021, 143: 112139.
- [58] 艾国, 邹标, 王鸣, 等. 左卡尼汀治疗病毒性心肌炎疗效及对心肌损伤标志物、炎症因子的影响[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2020, 12(8): 945-947.
- AI G, ZOU B, WANG M, et al. Curative effect of levocarnitine on viral myocarditis and its influence on biomarkers of myocardial damage and inflammatory factors[J]. *Chin J Evid Based Cardiovasc Med*, 2020, 12(8): 945-947.
- [59] MENG D, FENG L, CHEN X J, et al. Trimetazidine improved Ca<sup>2+</sup> handling in isoprenaline-mediated myocardial injury of rats[J]. *Exp Physiol*, 2006, 91(3): 591-601.