DOI: 10.14188/j.1671-8852.2023.0566 文章编号 1671-8852(2025)07-0949-06

儿童病毒性心肌炎常见病毒受体结构及进入机制研究进展

曾向帆[1,2] 黄纪毅[1,3] 段君凯[1,3]
[1]江西省儿童医院小儿心脏病治疗中心 江西 南昌 330006；
[2]南昌大学医学部 江西 南昌 330006；
[3]江西省卫生健康儿童心血管疾病重点实验室 江西 南昌 330006

摘要 病毒性心肌炎（VMC）是病毒侵犯心肌所致局限性或弥漫性的炎症，目前该病尚无特异性治疗手段。已知30多种病毒易导致VMC，如柯萨奇B组病毒、疱疹病毒、新型冠状病毒及流感病毒等，这些病毒通过血管内皮或心肌细胞表面受体感染机体，造成心脏不同程度受累。柯萨奇B组病毒是VMC最常见的病原体，由心肌细胞表面高度表达的柯萨奇-腺病毒受体介导入胞，损伤心肌细胞并激活免疫反应。研究显示，阻碍病毒与受体结合或下调受体表达能直接减少机体感染。近年来，随着病毒与受体结合机制的深入研究，发现了许多新的治疗靶点，本文主要对VMC的常见病毒受体结构及其进入机制研究进展进行综述，旨在为设计抗病毒候选药物和亚单位疫苗提供基础。

关键词 病毒性心肌炎；受体；进入机制；治疗靶点
中图分类号 R725.4
文献标识码 A 开放科学（资源服务）标识码（OSID）：

Progress in the study of the structure and entry mechanism of the common viral receptor for viral myocarditis in children

ZENG Xiangfan[1,2], HUANG Jiyi[1,3], DUAN Junkai[1,3]
[1]Pediatric Heart Disease Treatment Center of Jiangxi Provincial Children's Hospital, Nanchang 330006, Jiangxi, China;
[2]Medical College of Nanchang University, Nanchang 330006, Jiangxi, China;
[3]JXHC Key Laboratory of Children's Cardiovascular Diseases, Nanchang 330006, Jiangxi, China

Abstract

Viral myocarditis (VMC) is a limited or diffuse inflammation caused by viral invasion of the myocardium, and there is no specific treatment for this disease. More than 30 viruses are known to cause VMC, such as Coxsackie group B viruses, herpesviruses, SARS-CoV-2, and influenza viruses etc. These viruses infect the body through the endothelium of the blood vessels or the surface receptors of the cardiac myocytes, resulting in varying degrees of cardiac involvement. Coxsackie group B virus, the most common pathogen of VMC, is mediated into the cell by the coxsackie-adenovirus receptor, which is highly expressed on the surface of cardiomyocytes, to damage cardiomyocytes and activate immune responses. Studies have shown that impeding viral binding to the

作者简介：曾向帆，女，1998—，医学硕士生，主要从事心肌炎的相关基础与临床研究，E-mail：2519880673@qq.com
通信作者：黄纪毅，男，1991—，医学硕士，助理研究员，主要从事心肌炎的相关基础与临床研究，E-mail：jxsetyyhjy@163.com

receptor or downregulating receptor expression directly reduces infection in the body. In recent years, many new therapeutic targets have been discovered with the development of in-depth studies on the mechanisms of virus-receptor binding. This article focuses on a review of the progress in the study of the structure of common viral receptors and their entry mechanisms in VMCs to provide a basis for the design of antiviral drug candidates and subunit vaccines.

Key Words Viral Myocarditis; Receptor; Entry Mechanism; Therapeutic Target

病毒性心肌炎(viral myocarditis,VMC)是人嗜心病毒感染所致心肌非特异间质性炎症,为儿童常见心血管疾病之一。ALJOHANI等[1]对当地29例VMC患者进行病毒聚合酶链检测,提示病原体包括肠道病毒、腺病毒、冠状病毒、甲型/乙型流感及呼吸道合胞病毒。这与ANDRÉOLETTI等[2]得出的病原谱大致一致。其中,柯萨奇B组病毒是VMC最常见的病原体,细小病毒B19常合并有人疱疹病毒6型感染。巨细胞病毒、EB病毒感染心肌炎与心脏移植后心肌炎相关[1]。病毒性心肌炎的临床表现差异大,有的可以无症状或仅有心肌酶谱升高,部分儿童心肌炎可导致心力衰竭甚至猝死,尸检报告表明患有心肌病青壮年猝死率约为8.6%~42%[2],儿童病毒性心肌炎的损害不容忽视。

VMC的发病主要分为三个阶段:病毒入侵并损伤心肌;入侵后的病毒触发先天性免疫;通过抗原模拟机制诱导自身免疫[3]。病毒与特异性受体结合是病毒感染机体的初始事件。研究发现,大部分嗜心病毒入侵心肌细胞需要与其表面特异性受体蛋白结合。柯萨奇-腺病毒受体(Coxsackie virus and adenovirus receptor,CAR)在心脏中高度表达,且在儿童时期表达较成人后增多,使儿童对心肌炎的易患性增加。然而,部分嗜淋巴管血管病毒的受体在心脏中并不强烈表达,如人巨细胞病毒(human cytomegalovirus,HCMV)及甲型流感病毒(influenza A virus,IAV)。这些非嗜心病毒受体主要分布在血管内皮细胞上,病毒感染后主要导致冠状动脉微循环受损和继发性心肌细胞损伤。模式识别受体如Toll样受体(Toll-like receptor,TLR)能识别多种病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns,PAMP)及损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern,DAMP)从而激活固有免疫反应,进一步释放细胞因子如肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白细胞介素-1β(IL-1β)、IL-6和一氧化氮(NO)加重心脏的炎症反应[4]。对病毒受体结构及病毒-受体结合机制的研究将有助于相关疫苗的研发,同时为VMC抗病毒药物的设计提供思路。

1 柯萨奇B组病毒(coxsackievirus B,CVB)

CVB是小型、无包膜、二十面体的单股正链RNA病毒。CVB的二十面体结构由病毒蛋白VP1-4组成(图1A、1B)。CAR与衰变加速因子(decay-accelerating factor,DAF)分别是其脱模受体和附着受体[5],CAR是46 kU的跨膜蛋白,同时也是紧密连接蛋白家族(tight junction,TJ)成员,参与细胞通讯、黏附、并与细胞骨架结合、调节和信号转导的蛋白质相互作用,介导病毒结合和内吞作用。CAR在脑、心、肺、肝、睾丸、胰腺及肝脏的上皮组织中均有表达,可导致脑膜炎、脑炎、心肌炎、心包炎、胸膜炎、肝炎、糖尿病等相关疾病[6]。CAR在胎儿及婴儿期高表达,在成人期表达急剧降低[7],这可能是儿童对VMC易感性升高的原因之一。

DAF是一种糖基磷脂酰肌醇(glycosylphosphatidylinositol,GPI)锚定的膜蛋白,在细胞表面上大量表达,具有黏附作用。一开始DAF与CVB结合并向CAR移动,这一过程需要完整的胆固醇结构域。随后CAR结合在病毒表面由衣壳蛋白VP1形成的五倍轴周围的"峡谷"区域,并在中性pH条件下诱导峡谷内部VP1疏水"口袋"塌陷,使得疏水口袋内部维持肠道病毒颗粒稳定性的脂质分子(口袋因子)释放[8],从而启动成熟病毒颗粒的脱衣壳进程,逐步将其RNA转入核内,即所谓的内在化(图1B)。除CAR和DAF外,核仁蛋白也被证实能结合CVB。

CAR在心脏发育中起关键作用,完全抑制CAR虽能减少CVB感染和心肌损伤,但会影响心脏的发育和传导[7],近年来,研究主要集中在CAR的表达调控上,YU等[9]研究表明IL-9可以在VMC早期减少CAR表达直接抑制心肌细胞中的病毒复制,且对心肌细胞凋亡没有直接影响。ZHANG等[10]最新研究指出癌胚抗原相关细胞黏附分子-1(CEACAM-1,CC1)可能通过激活CC1-SYK-TNF-α信号轴来调节CAR表达。

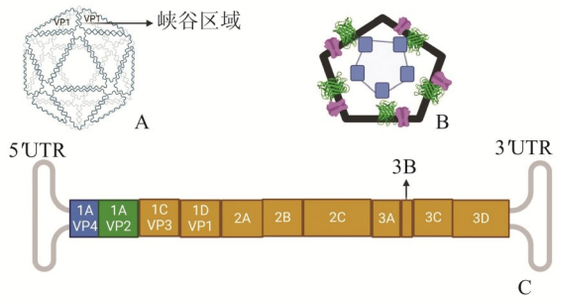


图 1　CVB 结构及基因组[8]

A. CVB 的二十面体结构，CAR 结合在 VP1 围成的峡谷区域；B. 绿色部分为 CVB 的 VP1，紫色部分为细胞表面的 DAF，蓝色部分为 CAR；C. CVB 的基因组编码 VP1-4 的衣壳蛋白

2　腺病毒（adenoviruses，Adv）

Adv 是一种无包膜的 dsDNA 病毒，由衣壳与核心构成，分为六个亚型。最先被证明与 Adv 结合的受体是 CAR，能与 AdvC 型、A 型与 D-G 型结合，但不与 B 型 Advs 作用。随后发现有部分 Adv 通过结合 CD46 进入细胞，部分 AdvD 型使用唾液酸作为受体[11]。CD46 是一种补体调节蛋白，共分为四个亚型，其中 BC 型在婴儿心脏中表达较多。CD46 的细胞外结构域包含四个短共识重复（SCR1-4），这些 SCR 结构域是腺病毒的结合位点。Adv 与特异性的受体结合后首先被内化到内体室隔中，在整合素 αvβ3、αvβ5 和 αvβ1 辅助下不断进入与内化，随后脱膜将病毒的基因组传递至细胞核[12]（图 2）。整合素是由非共价相关的 α 和 β 亚基组成的异二聚体蛋白，在心血管系统中表达并在心血管系统生长发育中起重要作用，减少心肌中整合素 β1 能导致出生后心功能进行性减退进而导致心衰，而 β1 整合素的过度表达则可导致新生儿心室肌细胞肥大的发生[13]。一些刺激因子如血小板衍生生长因子（platelet-derived growth factor，PDGF）、转化生长因子 β（transforming growth factor beta，TGF-β）、血管紧张素-2（angiotensin Ⅱ，Ang-Ⅱ）能刺激整合素的表达，促进 Advs 感染及心室肌肥大，但其具体调控信号通路尚不明确，整合素表达的调节未来可以作为新的治疗靶点。

3　人疱疹病毒 6 型（human herpesvirus 6，HHV6）

HHV6 是一种有包膜、球形、线性 DNA 病毒，为嗜淋巴病毒，可以在 T 型及 B 型淋巴细胞中复制。根据抗原性不同，HHV6 分为 A、B 两型。

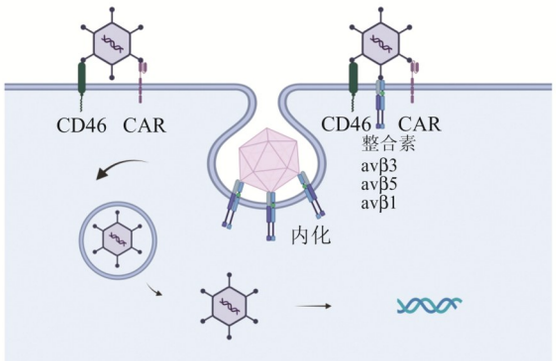


图 2　腺病毒的进入与脱膜

腺病毒与 CAR、CD46 结合后内化至内体室隔中，在酸性（pH 约 6.2）环境下释放出病毒，随后进入复制、翻译转录等环节。整合素能识别 HAdvs 上的 RGD 序列，加速病毒进入与内化

HHV6a 通过 gH-gL-gQ1-gQ2 与细胞表面 CD46 结合，HHV6b 通过 gH-gL-gO 与 CD134 结合。CD46 是补体家族的成员，在多种细胞上均有表达，其外结构域 SCR2、SCR3 与 HHV-6 结合[14]。CD46 根据其丝氨酸-苏氨酸-富含脯氨酸（STP）细胞外区域的不同又分为 BC 型及 C 型。CD134 是肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）超家族的成员，参与 T 细胞活化和共刺激，可能与病毒入侵后的固有免疫相关[15]。研究[16]发现 CD134 中一个富半胱氨酸结构，即 CDR2，在与 HHV6b 表面糖蛋白结合过程中发挥主要作用。疱疹病毒进入靶细胞均需要 gH-gL 和 gB，gH 负责与 CD46 结合，gB 起附着和融合的作用，gQ 是 HHV-6 特有的糖蛋白，主要分为 gQ1 及 gQ2，前者主要是 gQ1-80 kU 及 gQ-74 kU，后者包含 gQ2-37 kU 及 gQ2-34 kU，gQ1-80 kU 和 gQ2-37 kU 与 gH/gL 形成复合物，并与细胞受体 CD46 相互作用[17]。CD46 不仅是 HHV-6A 的特异性受体，还能特异性识别并结合部分 HHV-6B。HHV-6A 与 CD46 的 BC 亚型结合，并通过网格蛋白介导的内吞作用感染细胞。相比之下，HHV-6B 与 CD46 的 C 亚型，主要通过从外部融合感染。

HHV 如何进入靶细胞的机制尚未完全明确，研究[15]发现将 HHV-6A gQ1 的氨基酸 Q135 替换为 E（AgQ1Q135E）后，HHV-6A 的 gQ1 仍能和 gH、gL、gQ2 共表达，并保留其与 CD46 的结合功能。而将 HHV-6B gQ1 的氨基酸 E127 替换为 Q（BgQ1E127Q）后，HHV-6B 则不能与 CD134 结合，这表面 HHV-B gQ1 的 E127 可能对配体-受体的相互作用起关键作用。

4 人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)

HCMV属于β疱疹病毒科,是一类有包膜的DNA病毒。HCMV进入细胞的基本结构是由gO和gH-gL组成的三聚体复合物[18],在此基础上gH-gL与UL128、UL130和UL131A形成五聚体复合物(pentameric complex,PC)。在成纤维细胞中,三聚体与靶细胞表面的血小板衍生的生长因子受体α(platelet-derived growth factor receptors α, PDGFRα)结合,并在质膜处激活gB插入靶细胞膜折叠成融合后构象,病毒膜和细胞膜融合,形成一个融合孔,病毒可以通过这个融合孔进入细胞。而在上皮细胞和内皮细胞中,PC则负责与神经纤毛蛋白-2(neuropilin 2,Nrp2)结合,随后通过低pH依赖途径进入细胞[19](图3)。除了Nrp2外,研究还发现HCMV的PC结构能与嗅觉受体家族成员OR14I1结合,激活OR14I1下游的AC/PKA/AKT信号通路,促进HCMV感染和内吞作用[20]。目前认为儿童HCMV性心肌炎的发病机制主要是病毒感染继发的炎症免疫反应造成的心肌损害。研究[21]发现,BALB/c小鼠感染HCMV后体内TNF-α、IL-6、干扰素-γ(IFN-γ)、IL-10信使RNA(IL-10 mRNA)均明显升高,在感染后8 d达峰值,与CMV病毒载量变化相一致。

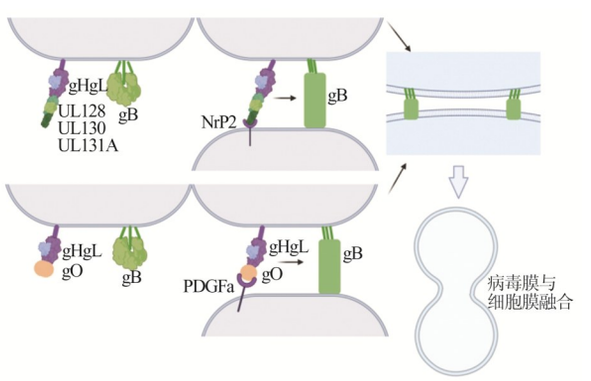


图3 HCMV及其受体[18]

5 新型冠状病毒(SARS-CoV-2)

SARS-CoV-2是为单股正链RNA病毒,归属于巢病毒目-冠状病毒科-正冠状病毒亚科,包含四种结构蛋白,即冠状刺突(S)糖蛋白、膜(M)糖蛋白、病毒表面的包膜(E)蛋白和核衣壳(N)蛋白。ACE2是SARA-CoV-2的受体,在胃肠道、心血管系统、肾脏及肺组织中广泛表达。BAILEY等[24]发现心肌细胞、心脏成纤维细胞和心脏巨噬细胞上的TLR4信号转导能增加ACE2的表达。病毒入侵依靠刺突蛋白(S蛋白)实现,S蛋白以三聚体的形式存在,由亚基S1和S2组成,分别负责附着和膜融合。S1受体结合域(RBD)与细胞膜上的ACE2相互作用,随后跨膜蛋白如细胞表面蛋白酶TMPRSS2在S1/S2位点切割,S1解离,S2发生构象改变启动病毒与宿主细胞膜融合[23],病毒RNA随之进入宿主细胞质中,建立感染(图4)。ACE2介导SARS-CoV-2入侵过程依赖内体半胱氨酸蛋白酶的活性[24],CHEN等[25]研究发现儿童感染SARS-Cov-2后通过与心肌组织中的周细胞表面ACE2受体结合入侵并直接损伤心肌[26]。病毒入侵后,心脏组织能产生肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF),HGF结合T淋巴细胞上的HGF受体(C-MetT)。引发$CD8^+$ T淋巴细胞迁移到心肌细胞,并通过细胞介导的细胞毒性引起心肌炎症。在细胞因子风暴综合征中,促炎细胞因子被释放到循环中,T淋巴细胞活化增强并释放更多的细胞因子。这导致了免疫激活和心肌损伤的正反馈循环[27]。

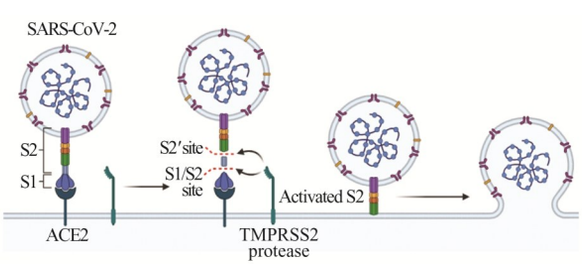


图4 SARS-CoV-2的入侵过程[22]

S蛋白上S1亚基中的RBD与ACE2结合,在TMPRSS2的作用下,S1/S2亚基分离,激动S2亚基构象发生改变,将病毒包膜向细胞膜拉近,促进膜融合

S2亚基七肽重复域(HRD)的分子结合剂、S1亚基的RBD及TMPRSS2抑制剂也被证明可以抑制SARS-CoV-2感染[28],但疗效的稳定性较差,可能由于SARS-CoV-2刺突蛋白的突变影响了病毒特征。此外,TLR4的拮抗剂如Resatorvid在动物实验中表现为减轻细胞因子风暴及改善心肌缺血再灌注损伤,但目前暂缺乏相关的临床试验。

6 其他病毒

感染人体的甲型流感病毒(influenza A virus, IAV)主要为H1N1、H3N2及H2N2三种亚型,IAV能通过病毒表面的血凝素(Hemagglutinin,HA)与内皮细胞表面的唾液酸结合,由靶细胞蛋白酶裂解

为成熟HA，后者负责介导病毒-细胞膜融合。IAV上还存在另一种受体即神经氨酸酶（Neuraminidase，NA），主要负责病毒从感染细胞中的释放。研究[29-30]发现，HA前体（HAO）转变为成熟HA过程中涉及HA构象改变，组氨酸His184位于HA1-HA1界面的中心位置，能在低pH环境下诱导HAO单体裂解为HA1和HA2亚基（图5），这是激活HA膜融合的前提条件。FILGUEIRAS-RAMA等[31]发现IAV后能直接损伤心肌及心脏传导系统如浦肯野纤维，PAN等[32]研究提示IAV能诱导胰蛋白酶2表达上调，后者能在心肌中通过刺激IAV复制、促进明胶酶B（promatrix metalloproteinase-9，MMP-9）和细胞因子激活从而触发急性病毒性心肌炎。

呼吸道合胞病毒（respiratory syncytial virus，RSV）通过外部跨膜糖蛋白G与内皮细胞表面的膜联蛋白Ⅱ、硫酸乙酰肝素蛋白多糖（Heparan sulfate proteoglycans，HSPG）、CX3C趋化因子受体1（CX3CR1）结合，激活ATP酶Na/K转运亚基α1（ATP1α1），通过EGFR tyr845磷酸化通路反激活EGFR，导致肌动蛋白重排，质膜延伸，内皮细胞包裹RSV，RSV以病毒包膜的形式进入充满液体的膜泡中。此后，由RSV表面的糖蛋白F负责膜融合，完成病毒入侵[33-34]。RSV感染后导致儿童VMC的机制尚不明确，目前认为与病毒直接损伤心血管系统的内皮细胞及宿主免疫反应相关，但具体发病机制仍需进一步研究。

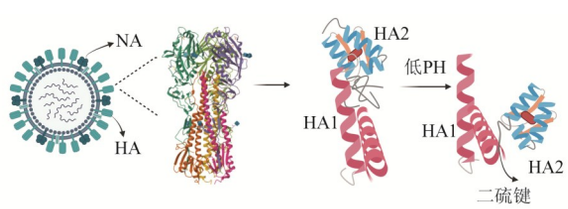


图5　HA构象改变[35]

在低pH环境下，HA的同源三聚体结构发生改变，由蛋白酶裂解为HA1-HA2，中间依靠二硫键连接

7　总结与展望

我们对VMC常见的病毒受体结构及进入机制进行综述，旨在为抗病毒药物设计及疫苗研发提供理论基础。现阶段有关VMC的治疗研究主要聚焦在病毒受体上，如可溶性受体及特异性细胞因子及分子能直接或间接（信号通路）方式减少受体的表达，衣壳蛋白结合剂抑制构象改变从而阻止病毒及细胞膜融合，广中和抗体靶向高度保守并暴露于可变病毒表面蛋白上的表位来发挥功能。目前这些疗法临床应用效果较局限且未广泛使用，可能与病毒不同血清型、遗传多样性、抗原漂移、耐药性增加有关。病毒进入靶细胞后复制、转录、翻译等过程中可能涉及不同的受体及细胞因子，有望成为新的治疗靶点。对于已经受到病毒感染的细胞，可能通过与先天性免疫细胞如巨噬细胞及自然杀伤细胞表面受体结合，增强或抑制其某项功能，加速病毒从机体的清除。因此，针对病毒进入靶细胞后阶段的研究，探索可能涉及不同的受体及细胞因子，有助于进一步扩大治疗靶点的开发。

参考文献

[1] ALJOHANI O A, MACKIE D, BRATINCSAK A, et al. Spectrum of viral pathogens identified in children with clinical myocarditis (Pre‐Coronavirus Disease‐2019, 2000-2018): Etiologic agent versus innocent bystander[J]. J Pediatr, 2022, 242:18-24.

[2] ANDRÉOLETTI L, LÉVÊQUE N, BOULAGNON C, et al. Viral causes of human myocarditis[J]. Arch Cardiovasc Dis, 2009, 102(6/7):559-568.

[3] 丛超，郭义山，王东．病毒性心肌炎发病机制的研究进展[J]. 医学综述，2017，(15): 2948-2953.
CONG C, GUO Y S, WANG D. Research progress in the pathogenesis of viral myocarditis[J]. Medical Recapitulate, 2017, (15): 2948-2953.

[4] 吴蓉洲．儿童病毒性心肌炎发病机制研究进展[J]. 中国实用儿科杂志，2021，36:355-359.
WU R Z. Research progress in pathogenesis of viral myocarditis in children[J]. Chinese Journal of Practical Pediatrics, 2021, 36:355-359.

[5] SELINKA H C, WOLDE A, SAUTER M, et al. Virus-receptor interactions of coxsackie B viruses and their putative influence on cardiotropism [J]. Med Microbiol Immunol, 2004, 193(2/3):127-131.

[6] WEHBI A, KREMER E J, DOPESO-REYES I G. Location of the cell adhesion molecule "Coxsackievirus and Adenovirus Receptor" in the adult mouse brain [J]. Front Neuroanat, 2020, 14: 28.

[7] RAMAMOORTHY S, GARG S, MISHRA B, et al. Coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR) expression in autopsy tissues: Organ-specific patterns and clinical significance [J]. Cureus, 2023, 15(4):7138.

[8] SHANG Z, TAN S, MA D. Respiratory syncytial virus: From pathogenesis to potential therapeutic strategies [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(14): 4073-4091.

[9] YU M, LONG Q, LI H H, et al. IL-9 inhibits viral replication in coxsackievirus B3‐induced myocarditis [J]. Front Immunol, 2016, 7: 409.

[10] ZHANG Z, LONG C, LI X, et al. CEACAM-1 promotes myocardial injury following coxsackievirus infec-

tion by regulating the coxsackievirus-adenovirus receptor [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(19):15629.

[11] LENMAN A, LIACI A M, LIU Y, et al. Human adenovirus 52 uses sialic acid-containing glycoproteins and the coxsackie and adenovirus receptor for binding to target cells [J]. PLoS Pathog, 2015, 11(2): 1004657.

[12] LASSWITZ L, CHANDRA N, ARNBERG N, et al. Glycomics and proteomics approaches to investigate early adenovirus-host cell interactions [J]. J Mol Biol, 2018, 430(13): 1863-1882.

[13] 吴琛耘, 吴建和, 刘晶星. 整合素与心脏发育和在心脏疾病中表达的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2005, (S1): 82-84.
WU CY, WU JH, LIU JX. Progress in the study of integrins and cardiac development and their expression in cardiac diseases [J]. Chin J Cell Mol Immunol, 2005, 21(S1): 82-84.

[14] GREENSTONE H L, SANTORO F, LUSSO P, et al. Human herpesvirus 6 and measles virus employ distinct CD46 domains for receptor function [J]. J Biol Chem, 2002, 277(42): 39112-39118.

[15] YAMADA A, TAKEICHI T, KIRYU K, et al. Fatal human herpes virus 6B myocarditis: Postmortem diagnosis of HHV-6B based on CD134(+) T-cell tropism [J]. Leg Med (Tokyo), 2022, 54: 102007.

[16] TANG H, WANG J, MAHMOUD N F, et al. Detailed study of the interaction between human herpesvirus 6B glycoprotein complex and its cellular receptor, human CD134 [J]. J Virol, 2014, 88(18): 10875-10882.

[17] TANG H, MORI Y. Human herpesvirus-6 entry into host cells [J]. Future Microbiol, 2010, 5(7): 1015-1023.

[18] CONNOLLY S A, JARDETZKY T S, LONGNECKER R. The structural basis of herpesvirus entry [J]. Nat Rev Microbiol, 2021, 19(2): 110-121.

[19] NGUYEN C C, KAMIL J P. Pathogen at the gates: Human cytomegalovirus entry and cell tropism [J]. Viruses, 2018, 10(12):704.

[20] E X, MERANER P, LU P, et al. OR14I1 is a receptor for the human cytomegalovirus pentameric complex and defines viral epithelial cell tropism [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2019, 116(14): 7043-7052.

[21] RITTER J T, TANG-FELDMAN Y J, LOCHHEAD G R, et al. *In vivo* characterization of cytokine profiles and viral load during murine cytomegalovirus-induced acute myocarditis [J]. Cardiovasc Pathol, 2010, 19(2): 83-93.

[22] SHANG J, WAN Y, LUO C, et al. Cell entry mechanisms of SARS-CoV-2 [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2020, 117(21): 11727-11734.

[23] HOFFMANN M, KLEINE-WEBER H, SCHROEDER S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor [J]. Cell, 2020, 181(2):271-280.

[24] BAILEY A L, DMYTRENKO O, GREENBERG L, et al. SARS-CoV-2 infects human engineered heart tissues and models COVID-19 myocarditis [J]. JACC Basic Transl Sci, 2021, 6(4): 331-345.

[25] CHEN L, LI X, CHEN M, et al. The ACE2 expression in human heart indicates new potential mechanism of heart injury among patients infected with SARS-CoV-2 [J]. Cardiovasc Res, 2020, 116(6): 1097-1100.

[26] RITTER J T, TANG-FELDMAN Y J, LOCHHEAD G R, et al. In vivo characterization of cytokine profiles and viral load during murine cytomegalovirus-induced acute myocarditis [J]. Cardiovasc Pathol, 2010, 19(2): 83-93.

[27] BRUMBACK B D, DMYTRENKO O, ROBINSON A N, et al. Human cardiac pericytes are susceptible to SARS-CoV-2 infection [J]. JACC Basic Transl Sci, 2023, 8(2): 109-120.

[28] ABOUDOUNYA M M, HEADS R J. COVID-19 and Toll-like receptor 4 (TLR4): SARS-CoV-2 may bind and activate TLR4 to increase ACE2 expression, facilitating entry and causing hyperinflammation [J]. Mediators Inflamm, 2021, 2021:1-18.

[29] MAIR C M, MEYER T, SCHNEIDER K, et al. A histidine residue of the influenza virus hemagglutinin controls the pH dependence of the conformational change mediating membrane fusion [J]. J Virol, 2014, 88(22): 13189-13200.

[30] WU N C, WILSON I A. Influenza hemagglutinin structures and antibody recognition [J]. Cold Spring Harb Perspect Med, 2020, 10(8):038778.

[31] FILGUEIRAS-RAMA D, VASILIJEVIC J, JALIFE J, et al. Human influenza A virus causes myocardial and cardiac-specific conduction system infections associated with early inflammation and premature death [J]. Cardiovasc Res, 2021, 117(3): 876-889.

[32] PAN H Y, YAMADA H, CHIDA J, et al. Up-regulation of ectopic trypsins in the myocardium by influenza A virus infection triggers acute myocarditis [J]. Cardiovasc Res, 2011, 89(3): 595-603.

[33] GRIFFITHS C, DREWS S J, MARCHANT D J. Respiratory Syncytial virus: Infection, detection, and new options for prevention and treatment [J]. Clin Microbiol Rev, 2017, 30(1): 277-319.

[34] SHANG Z, TAN S, MA D. Respiratory syncytial virus: From pathogenesis to potential therapeutic strategies [J]. Int J Biol Sci, 2021, 17(14): 4073-4091.

[35] BLAAS D, FUCHS R. Mechanism of human rhinovirus infections [J]. Mol Cell Pediatr, 2016, 3(1):1-4.

(2023-10-25收稿)
编辑 孙孝云