



DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.01.012

<http://www.gjbl.net/gjblcx/fileup/PDF/20130167.pdf>

病毒性心肌炎模型研究进展

朱咏贵¹, 陈志衡², 杨作成² 综述

(1. 湖南省儿童医院肝病中心, 长沙 410017; 2. 中南大学湘雅三医院儿科, 长沙 410013)

[摘要] 病毒性心肌炎是一种发病率非常高的疾病, 多种病毒(如柯萨奇病毒、巨细胞病毒、脑心肌炎病毒和单纯疱疹病毒等)感染均可能引发心肌炎。研究病毒性心肌炎的细胞(原代 Sprague Dawley 大鼠心肌细胞、原代 Sprague Dawley 大鼠心肌成纤维细胞、人脐静脉内皮细胞)模型和动物(小鼠、猪、狒狒等)模型的特点, 可以更好地认识该疾病的发生、发展过程。

[关键词] 病毒性心肌炎; 动物模型; 柯萨奇病毒

Progress in the study on models for viral myocarditis

ZHU Yonggui¹, CHEN Zhiheng², YANG Zuocheng²

(1. Liver Disease Center, Human Children's Hospital, Changsha 410017; 2. Department of Pediatrics, Third Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410013, China)

Abstract Viral myocarditis is a disease with high incidence. Various virus (such as coxsackie virus, cytomegalovirus, encephalomyocarditis virus, etc) can cause viral myocarditis. So far, many models including cell models (such as primary rat myocardial cells, primary rat fibroblasts, human umbilical vein endothelial cells, et al) and animal () models (such as mice, pig, baboon, etc.) have been developed, which may help us to understand the occurrence and progress for viral myocarditis.

Key words viral myocarditis; animal model; Coxsackie virus

病毒性心肌炎是指由病毒感染引起的局限性或弥漫性心肌炎性病变, 是目前各种原因引起的心肌炎中发病率最高的疾患之一, 多种病毒感染均可能引发心肌炎。病毒感染引起心肌炎的发病机制尚不十分明确, 目前普遍认为以病毒直接损害心肌及机体自身的免疫反应引起的损伤为主。病毒性心肌

炎为心血管系统常见疾病, 其发病率近年来呈上升趋势, 故对病毒性心肌炎进行的各种研究也逐渐增多。本文对近年来研究病毒性心肌炎的各种建模方法及其特点进行概述, 以便在此基础上更好地认识疾病的发生、发展过程。

收稿日期 (Date of reception): 2012-09-05

作者简介 (Biography): 朱咏贵, 硕士, 医师, 主要从事病毒性心肌炎发病机制的研究。

通信作者 (Corresponding author): 杨作成, Email: yang-zcr@126.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (30973233)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (30973233).

1 制作心肌炎模型的病毒

多种病毒感染均可引发病毒性心肌炎, 目前所知与病毒性心肌炎发病相关的病毒主要为肠道病毒, 包括柯萨奇病毒、埃可病毒、脊髓灰质炎病毒等, 另外还有巨细胞病毒、疱疹病毒、脑心肌炎病毒、黏病毒、腺病毒、肝炎病毒等多种病毒, 其中以柯萨奇病毒B组与病毒性心肌炎关系最为密切。

1.1 柯萨奇病毒

柯萨奇病毒(Coxsackie virus)属于小RNA病毒科肠道病毒属, 为无包膜的单链RNA病毒, 可在胃肠道复制, 经粪口传播, 也可通过呼吸道传播, 具有直接的溶细胞作用, 产生的溶细胞毒素可直接损害心肌。根据病毒对乳鼠的致病特点及对细胞敏感性的不同, 将柯萨奇病毒分为A、B两组; 依据病毒抗原性的差异, 每组又分为不同的型, 其中柯萨奇病毒B组(Coxsackie virus B, CVB)有6个血清型, 以CVB3致病力为最强, 故制造病毒性心肌炎模型一般选用CVB3。1987年Kandolf等^[1]应用CVB3感染无胸腺小鼠作为动物模型, 用³H-35S标记的cDNA探针, 通过原位杂交实验发现病毒RNA定位于心肌细胞内, 呈灶性分布, 从分子水平证明了CVB3感染是病毒性心肌炎的重要病原体。李岳春等^[2]用CVB3经腹腔注射感染Balb/c雄性小鼠建立了急性病毒性心肌炎小鼠模型, 其病理改变接近小儿病毒性心肌炎的病理改变。通过观察小鼠接种不同浓度CVB3后的死亡率、心肌组织病理学改变以及心肌酶学变化等指标来获得最适病毒接种浓度。CVB3同样可用来制造慢性病毒性心肌炎模型。Szalay等^[3]用CVB3病毒感染小鼠建立急性及慢性病毒性心肌炎动物模型, 并发现骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达在病毒性心肌炎心肌纤维化的过程中起着重要作用, 提示该实验模型可能成为一个扩张型心肌病动物模型。

CVB3又分不同的毒株, 不同的毒株其来源不尽相同, 这很可能是各个实验室造模时动物的发病率和病死率不尽相同的一个重要原因。许多人都知道M株CVB3病毒(CVB3m)可用于制造病毒性心肌炎动物模型, 但对O株CVB3病毒(CVB3o)的毒株了解比较少。崔小岱等^[4]分别用CVB3m和CVB3o感染Balb/c小鼠, 比较这两种毒株引起小鼠心肌炎的发病情况, 结果显示CVB3m感染组小鼠病死率模型高于CVB3o, 两株病毒致小鼠心肌炎

的发病率分别为76%和17%, 故CVB3m和CVB3o致小鼠心肌炎的差异明显, 在制造小鼠心肌炎的模型时建议选择CVB3m。

1.2 巨细胞病毒

巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)分为人巨细胞病毒(human cytomegalovirus, HCMV)和鼠巨细胞病毒(mouse cytomegalovirus, MCMV), 具有明显的种属特异性。HCMV属疱疹病毒亚科, 为线状双链DNA病毒, 具有潜伏-活化的生物学特性。Tiula等^[5]首先发现HCMV感染人体可以引起心肌炎。HCMV感染在我国相当普遍, 在免疫正常人群多为无症状感染和潜伏感染。但是在一些特殊人群(包括胎儿、幼婴及免疫抑制者), HCMV感染可导致严重疾病^[6]。人是HCMV的唯一宿主。HCMV接种动物不能引起心肌炎, 而只有MCMV感染小鼠方可导致心肌炎。MCMV和HCMV在基因及核酸水平有很多相似性。在HCMV中存在的人类基因类似物在MCMV中亦同时存在^[7]。MCMV感染和HCMV感染亦非常相似, 这为其发病机制的研究和观察药物抑制HCMV作用提供了良好的模型。Gang等^[8]率先用MCMV感染小鼠, 成功地建立了MCMV心肌炎模型。随后多位研究者均成功建立MCMV心肌炎模型。陈志坚等^[9]选用MCMV K181株(Perth株)腹腔接种Balb/c小鼠建立病毒性心肌炎小鼠模型, 发现MCMV心肌炎一般属于轻度心肌炎, 具有局灶性和散在性特点, 易发展成为慢性心肌炎。早期心肌病变和心律失常的发生可能与MCMV感染直接损伤心肌及致炎因子表达有关; 慢性期病变和心律失常发生则可能与自身免疫应答——抗B1受体抗体的产生有关。

1.3 脑心肌炎病毒

脑心肌炎病毒(encephalomyocarditis virus, EMCV)属小RNA病毒科, 心肌病毒属, 是一种无囊膜的单股正链RNA病毒, 可引起哺乳动物、啮齿动物乃至灵长类动物的一种以脑炎、心肌炎或心肌周围炎为主要特征的急性传染病。1982年Matsumori等^[10]以EMCV感染小鼠研究病毒性心肌炎的病理过程, 结果显示病毒性心肌炎慢性阶段的损害与充血性心肌病类似。Psalla等^[11-12]以EMCV分别接种8周龄小鼠及8周龄大鼠制成病毒性心肌炎模型, 发现EMCV可引起脑、心脏、胰腺、肾脏等脏器的广泛炎症。Robinson等^[13]及王勇等^[14]用EMCV感染大鼠进行一系列研究, 发现P

物质(一种神经肽和疼痛介质)在EMCV引起的病毒性心肌炎发病机制中起重要作用,提示此信号通路可能作为治疗病毒性心肌炎的重要靶点。

1.4 单纯疱疹病毒

单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)是一群较大的有囊膜的双链DNA病毒,它可以引起人类心肌炎、神经炎等多种疾病。Nachtigal等^[15]用HSV-IVR3株鼻内感染CH/HeN小鼠,约20%小鼠患心肌炎。罗军等^[16]成功地复制了HSV-I感染小鼠心肌炎模型,病毒增殖在第5天达高峰,电镜下可见心肌细胞炎性病变及心肌细胞内有HSV-I病毒颗粒。刘红云等^[17]用单纯疱疹病毒I型(herpes simplex virus Type 1, HSV-I)感染小鼠制成病毒性心肌炎模型,检测到心肌细胞凋亡,说明心肌细胞凋亡与HSV-I引起的病毒性心肌炎有一定关系。

2 病毒性心肌炎细胞模型

2.1 原代Sprague Dawley 大鼠心肌细胞

Sprague Dawley(SD)大鼠是最为常用及生物医学研究中使用历史最长的品种,广泛应用于药理、毒理、药效等实验。朱理安等^[18]以柯萨奇B病毒感染原代培养的SD大鼠心肌细胞,新生大鼠心肌细胞易于长期培养,相较于其他细胞的优越性在于方便某些指标的观察,实验证明此品系大鼠心肌炎诱发率可达100%。病毒在感染细胞中繁殖,常可引起细胞代谢等方面的改变,并出现细胞病变,以此来判断病毒感染的存在及模型建造的成功与否。

2.2 原代SD大鼠心肌成纤维细胞

多数学者认为病毒性心肌炎进展与心肌纤维化有关。以往的研究多用心肌细胞作为柯萨奇病毒感染的细胞建立病毒性心肌炎的细胞模型,而心肌成纤维细胞因缺少柯萨奇病毒-腺病毒受体被认为不能被CVB3感染。Zautner等^[19-20]发现病毒可通过其他黏附分子进入无柯萨奇-腺病毒受体的细胞内进行复制,病毒通过这种方式感染细胞,不能致明显的细胞病变,但细胞一旦感染CVB3,则可导致病毒滴度增加,感染力增强,并形成病毒持续感染状态。陈淳媛等^[21]在前人的基础上成功培养出乳鼠心肌成纤维细胞,用CVB3感染制成心肌成纤维细胞病毒感染模型,并研究mTOR信号通路与Smad及I型胶原表达的关系,为临床寻找治疗病毒性心

肌炎心肌纤维化的药物靶点提供了理论依据。

2.3 人脐静脉内皮细胞

为研究病毒性心肌炎时病毒对血管内皮细胞的损害,Conaldi等^[22]用柯萨奇病毒B组(CVB1-CVB6)持续感染原代血管内皮细胞,结果显示血管内皮细胞病毒持续感染在心血管疾病的发病机制中可能起一定作用。苏琦华等^[23]采用一株自发突变为可传代的人脐静脉内皮细胞(ECV304细胞),建立CVB3和CVB5持续感染的细胞模型,通过对病毒、细胞各种指标的检测,印证了病毒长期存在于感染细胞中,且持续感染过程中病毒毒力平稳,无明显下降,病毒基因组处于活动状态,可随细胞分裂而传给子代细胞,其中被感染细胞低水平释放TNF- α 可能与维持持续感染状态有关,为病毒性心肌炎及扩张型心肌病发病机制的深入研究及治疗药物的筛选提供了参考依据。

3 病毒性心肌炎动物模型

心肌炎的诊断主要以病理活检为依据。但病理活检创伤性大,需取得病人的合作,且由于取材部位等因素使得敏感性和特异性不高。心肌炎动物模型可以提供明确的病原,进行全面的心肌病理检查,适用于临床与基础研究。一个稳定的疾病实验动物模型,是疾病发病机制研究必备的实验方法,对于治疗的研究更是非常重要的实验手段。

3.1 小鼠

由于小鼠体小,饲养管理方便,易于控制,生产繁殖快,研究最深,有明确的质量控制标准,因此在各种实验研究中,用量最大,用途最广,一般常用的包括Balb/c和DBA/2等品系。研究病毒性心肌炎目前应用最广的动物模型是利用CVB病毒感染Balb/c小鼠诱发的病毒性心肌炎,用该法建立的病毒性心肌炎模型在国内外已得到公认。该法具有稳定、重复性好等优点,而且其发生发展及心肌组织病理改变十分接近人类病毒性心肌炎,因此该模型被广泛应用于实验研究^[24]。张松等^[25]以Balb/c小鼠腹腔注射CVB3建立病毒性心肌炎模型,研究小鼠心肌超微结构改变及细胞凋亡的形态学变化,发现实验组小鼠在接种病毒5d后光镜或电镜下可见心肌病变及炎细胞浸润,7~9d病变达高峰,35d时病变基本恢复。病毒性心肌炎小鼠在接种病毒后7~9d,电镜下可见心

肌细胞呈凋亡样改变, 并可见凋亡小体, 从而证实了病毒性心肌炎中存在异常的心肌细胞凋亡现象, 为研究病毒性心肌炎的发病机制提供了实验依据。李双杰等^[26]采用CVB3反复感染Balb/c小鼠成功建立病毒性心肌炎、扩张型心肌病并心力衰竭的实验模型, 发现反复感染病毒3个月内组织病理学特征与慢性心肌炎类似, 而3个月后期则呈现出典型的扩张型心肌病理特征, 为今后进一步开展病毒性心肌疾病并心力衰竭研究提供了基础。

3.2 低硒、低维生素E小鼠

为进一步研究克山病的发病机制, Beck等^[27]模拟克山病病区人群膳食的特点, 通过CBV3分别感染低硒低维生素E和补硒常量维生素E的合成饲料喂养小鼠, 观察心肌的病变特点并探讨氧化应激损伤在其中所起的作用。结果表明低硒、低维生素E所致的氧化应激状态使机体处于易损状态, 同时还可增强病原体毒力, 此两者的协同作用可加重心肌损伤。张邻杰等^[28]采用低硒合成饲料喂养Balb/c小鼠5周后经腹腔接种CVB3嗜鼠心肌病毒, 成功复制出心肌炎模型, 通过对细胞凋亡及凋亡相关基因、相关因子进行检测, 提示低硒能促进病毒感染引起的心肌细胞凋亡, 为探讨克山病的病毒病因及心肌损伤的细胞凋亡机制提供了实验基础。

3.3 猪

Gelmetti等^[29]用脑心肌炎病毒感染小猪, 分别于感染后不同时间点取脾、小肠、胰腺、肝、肾、心、脑等运用组织学及免疫学方法检测病毒表达, 发现病毒感染的靶器官为心脏, 提示此模型可作为研究病毒性心肌炎的一个潜在动物模型。

3.4 狒狒

Paque等^[30]在1981年用CVB3m株感染狒狒作为病毒性心肌炎模型, 研究病毒性心肌炎与细胞免疫调节的关系, 此模型揭示了细胞免疫在灵长类动物病毒性心肌炎发病中的作用, 为进一步研究人类病毒性心肌炎发病机制提供了基础。

病毒性心肌炎急性起病阶段症状往往较隐匿, 临床表现的特异性不高, 而发展到慢性阶段后又缺乏有效的药物治疗, 致使心肌炎治疗方面多年来未取得实质性进展, 成为危害儿童及青少年身心健康的重要疾病之一。建立一个稳定的疾病实验模型, 是研究疾病发病机制必备的实验方法, 对于疾病的治疗研究更是非常重要的实验手段。

参考文献

1. Kandolf R, Ameis D, Kirschner P, et al. In situ detection of enteroviral genomes in myocardial cells by nucleic acid hybridization: An approach to the diagnosis of viral heart disease[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1987, 84(17): 6272-6276.
2. 李岳春, 任江华, 曹茂银, 等. 制备小鼠病毒性心肌炎最适柯萨奇病毒B3浓度的实验研究[J]. 浙江医学, 2007, 29(11): 1166-1168.
LI Yuechun, REN Jianghua, CAO Maoyin, et al. Study on optimal virus concentration to establish the murine viral myocarditis model of Coxsackievirus B3[J]. Zhejiang Medical Journal, 2007, 29(11): 1166-1168.
3. Szalay G, Sauter M, Haberland M, et al. Osteropontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host[J]. Cir Res, 2009, 104(7): 851-859.
4. 崔小岱, 马连华, 许峥, 等. 制造病毒性心肌炎动物模型毒株的比较[J]. 中华儿科杂志, 2000, 38(2): 83-85.
CUI Xiaodai, MA Lianhua, XU Zheng, et al. The comparison of virus strains on establishing the murine viral myocarditis model[J]. Chinese Journal of Pediatrics, 2000, 38(2): 83-85.
5. Tiula E, Leinikki P. Fatal cytomegalovirus infection in a previously healthy boy with myocarditis and consumption coagulopathy as presenting signs[J]. Scand J Infect Dis, 1972, 4(1): 57-60.
6. 方峰, 董永绥. 巨细胞病毒和巨细胞病毒感染的诊断[J]. 中华儿科杂志, 1999, 37(7): 397-399.
FANG Feng, DONG Yongsui. Cytomegalovirus and the diagnosis of cytomegalovirus infection [J]. Chinese Journal of Pediatrics, 1999, 37(7): 397-399.
7. Rawlinson WD, Farrell HE, Barrell BG. Analysis of the complete DNA sequence of murine cytomegalovirus[J]. J Virol, 1996, 70(12): 8833-8849.
8. Gang DL, Barrett LV, Wilson EJ, et al. Myopericarditis and enhanced dystrophic cardiac calcification in murine cytomegalovirus infection[J]. Am J Pathol, 1986, 124(2): 207-215.
9. 陈志坚, 廖玉华, 唐省三, 等. BALB/c小鼠巨细胞病毒性心肌炎模型的特征[J]. 中国病理生理杂志, 2008, 24(3): 466-469.
CHEN Zhijian, LIAO Yuhua, TANG Shengsan, et al. Characteristics of murine cytomegalo- virus myocarditis in BALB/c mice[J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2008, 24(3): 466-469.
10. Matsumori A, Kawai C. An animal model of congestive (dilated) cardiomyopathy: dilatation and hypertrophy of the heart in the chronic stage in DBA/2 mice with myocarditis caused by encephalomyocarditis virus[J]. Circulation, 1982, 66(2): 355-360.
11. Psalla D, Psychas V, Spyrou V, et al. Pathogenesis of experimental encephalomyocarditis: a histopathological, immunohistochemical and virological study in mice[J]. J Comp Pathol, 2006, 135(2-3): 142-145.
12. Psalla D, Psychas V, Spyrou V, et al. Pathogenesis of experimental encephalomyocarditis: a histopathological, immunohistochemical and

- virological study in rats[J]. *J Comp Pathol*, 2006, 134(1): 30-39.
13. Robinson P, Garza A, Moore J, et al. Substance P is required for the pathogenesis of EMCV infection in mice[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2009, 2(1): 76-86.
 14. 王勇, 李觉, 徐亚伟. P物质与小鼠病毒性心肌炎机制研究[J]. *同济大学学报: 医学版*, 2009, 30(3): 46-49.
WANG Yong, LI Jue, XU Yawei. Role of substance P in viral myocarditis in mice[J]. *Journal of Tongji University. Medical Science*, 2009, 30(3): 46-49.
 15. Nachtigal M, Caulfield JB. Early and late pathologic changes in adrenal glands of mice after infection with herpes simplex virus Type-1[J]. *Am J Pathol*, 1984, 115(2): 175-185.
 16. 罗军, 刘振安, 杨占秋, 等. 单纯疱疹病毒致病模型的研究[J]. *中国病毒学*, 1997, 12(4): 309-312.
LUO Jun, LIU Zhen'an, YANG Zhanqiu, et al. Study on myocarditis model caused by herpes simplex virus-1[J]. *Virologica Sinica*, 1997, 12(4): 309-312.
 17. 刘红云, 唐省三, 姜益泉. HSV-1心肌炎心肌凋亡细胞的检测与分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2005, 15(18): 2770-2772.
LIU Hongyun, TANG Shengsan, JIANG Yiquan. Detection of myocardium apoptosis in myocarditis caused by herpes simplex virus-1 and its analysis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2005, 15(18): 2770-2772.
 18. 朱理安, 关瑞锦, 胡锡衷. 病毒性心肌炎细胞感染模型的建立[J]. *福建医科大学学报*, 2000, 34(3): 224-227.
ZHU Li'an, GUAN Ruijin, HU Xizhong. A model of viral myocarditis: coxsackie B3m virus infection in rat myocytes[J]. *Journal of Fujian Medical University*, 2000, 34(3): 224-227.
 19. Zautner AE, Korner U, Henke A, et al. Heparan sulfates and coxsackievirus-adenovirus receptor: each one mediates coxsackievirus B3 PD infection[J]. *J Virol*, 2003, 77(18): 10071-10077.
 20. Zautner AE, Jahn B, Hammerschmidt E, et al. N- and 6-O-sulfated heparan sulfates mediate internalization of coxsackievirus B3 variant PD into CHO-K1 cells[J]. *J Virol*, 2006, 80(13): 6629-6636.
 21. 陈淳媛, 孙跃女, 杨作成, 等. 哺乳类雷帕霉素靶蛋白信号通路对柯萨奇病毒B3诱导的心肌成纤维Smad3蛋白和I型胶原表达调控的实验研究[J]. *中华心血管病杂志*, 2008, 36(2): 156-160.
CHUN Chunyuan, SUN Yuenv, YANG Zuocheng, et al. Effects of mTOR inhibitor rapamycin on Smad 3 protein and collagen TypeI expression in rat myocardial fibroblasts infected with coxsackie virus B 3 [J]. *Chinese Journal of Cardiology*, 2008, 36(2): 156-160.
 22. Conaldi PG, Serra C, Mossa A, et al. Persistent infection of human vascular endothelial cells by group B coxsackieviruses[J]. *J Infect Dis*, 1997, 175(3): 693-696.
 23. 苏琦华, 瞿自强, 张霞, 等. 柯萨奇B组3型、5型病毒在人脐静脉血管内皮细胞中持续感染模型的建立[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2004, 24(10): 841-842.
SU Qihua, ZI Ziqiang, ZHANG Xia, et al. Persistent infection by CVB3 and CVB5 in human umbilical vein endothelial cells[J]. *Chinese Journal of Microbiology and Immunology*, 2004, 24(10): 841-842.
 24. Rose NR, Herskowitz A, Neumann DA. Autoimmunity in myocarditis: models and mechanisms[J]. *Clin Immunol Immunopathol*, 1993, 68(2): 95-99.
 25. 张松, 杨春山, 葛均波, 等. 病毒性心肌炎小鼠心肌细胞凋亡及心肌病变的电子显微镜观察[J]. *医学研究杂志*, 2007, 36(1): 53-55.
ZHANG Song, YANG Chunshan, GE Junbo, et al. Electron microscope observation of cardiomyocyte apoptosis and myocardial change in viral myocarditis[J]. *Journal of Medical Research*, 2007, 36(1): 53-55.
 26. 李双杰, 张召才, 陈瑞珍, 等. Balb/c小鼠CVB3病毒性扩张型心肌病并心力衰竭模型的建立[J]. *复旦学报: 医学版*, 2004, 31(6): 559-561.
LI Shuangjie, ZHANG Zhaocai, CHEN Ruizhen, et al. Viral dilated cardiomyopathy with heart failure by CVB3 inoculation in Balb/c mice[J]. *Journal of Fudan University. Medical Science*, 2004, 31(6): 559-561.
 27. Beck MA, Williams-Toone D, Levander OA. Coxsackievirus B3-resistant mice become susceptible in Se/vitamin E deficiency[J]. *Free Radic Biol Med*, 2003, 34(10): 1263-1270.
 28. 张邻杰, 钟学宽, 周令望. 低硒小鼠病毒性心肌炎与细胞凋亡关系的研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2004, 19(4): 196-199.
ZHANG Linjie, ZHONG Xuekuan, ZHOU Lingwang. Study on deficient Se mouse with viral myocarditis and apoptosis[J]. *Chinese Journal of Control of Endemic Diseases*, 2004, 19(4): 196-199.
 29. Gelmetti D, Meroni A, Brocchi E, et al. Pathogenesis of encephalomyocarditis experimental infection in young piglets: a potential animal model to study viral myocarditis[J]. *Vet Res*, 2006, 37(1): 15-23.
 30. Paque RE, Gauntt CJ, Nealon TJ. Assessment of cell-mediated immunity against coxsackievirus B3-induced myocarditis in a primate model (*Papio papio*) [J]. *Infect Immun*, 1981, 31(1): 470-479.

(本文编辑 傅希文)

本文引用: 朱咏贵, 陈志衡, 杨作成. 病毒性心肌炎模型研究进展 [J]. *国际病理科学与临床杂志*, 2013, 33(1): 67-71.
DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.01.012

Cite this article as: ZHU Yonggui, CHEN Zhiheng, YANG Zuocheng. Progress in the study on models for viral myocarditis[J]. *International Journal of Pathology and Clinical Medicine*, 2013, 33(1): 67-71.
DOI:10.3969/j.issn.1673-2588.2013.01.012