

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.036

View this article at: <https://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.036>

中性粒细胞胞外陷阱与病毒性心肌炎

王恬 综述 刘文秀, 王丹, 赵德超 审校

(哈尔滨医科大学附属第一医院心血管内科, 哈尔滨 150001)

[摘要] 病毒性心肌炎是一种严重危害人类健康的疾病, 特别是在年轻人中有较高的致死率。当前公认的心肌炎致病因素有柯萨奇B3病毒(Coxsackie virus B3, CVB3), 其引起的病毒性心肌炎发病机制包括病毒直接损伤心肌细胞和免疫系统介导的间接损伤心肌细胞, 其中中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)是目前的研究热点。NETs是中性粒细胞参与免疫反应的重要方式, 作用于宿主防御、自身免疫等方面。NETs在多种疾病中发挥作用, 其在病毒性心肌炎中除可直接发挥作用外, 还可通过微RNA(microRNA, miRNA)、损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)和自噬等相互作用参与病毒性心肌炎的发生发展。

[关键词] 病毒性心肌炎; 中性粒细胞胞外陷阱; 微小RNA; 损伤相关分子模式; 自噬

Neutrophil extracellular traps and viral myocarditis

WANG Tian, LIU Wenxiu, WANG Dan, ZHAO Dechao

(Department of Cardiology, First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China)

Abstract Viral myocarditis is a disease that seriously endangers human health, especially among young people with a high fatality rate. The currently recognized pathogenic factors for myocarditis are Coxsackie virus B3 (CVB3). The pathogenesis of viral myocarditis includes direct damage to cardiomyocytes by the virus and indirect damage to cardiomyocytes mediated by the immune system, among which neutrophils extracellular traps (NETs) are currently a research hotspot. NETs are an important way for neutrophils to participate in the immune response, and they play a role in host defense and autoimmunity. NETs play a role in a variety of diseases. In addition to their direct role in viral myocarditis, they can also be involved in the development of viral myocarditis through interactions such as microRNAs (miRNAs), damage-associated molecular patterns (DAMPs) and autophagy.

Keywords viral myocarditis; neutrophil extracellular traps; microRNA; damage-associated molecular pattern; autophagy

心肌炎是一种由病毒及各种自身免疫性疾病引起的心肌非缺血性的炎性疾病。全球每年发病人数约为180万例^[1], 发病率为(1.0~2.2)/100万。病毒性心肌炎起病症状较为隐匿, 不易被诊断,

患者在疾病初期常表现出非特异性的全身症状, 包括发热、肌肉酸痛、呼吸道及胃肠道症状^[2]。病毒性心肌炎发病机制有很多, 其中主要的致病因素是柯萨奇B3病毒(Coxsackie virus B3, CVB3),

收稿日期 (Date of reception): 2021-06-03

通信作者 (Corresponding author): 赵德超, Email: zhaohmu@163.com

基金项目 (Foundation item): 国家自然科学基金 (81700318)。This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (81700318).

其引起的病毒性心肌炎发病机制包括病毒直接引起的心肌损伤和免疫系统介导的间接心肌损伤^[3]。中性粒细胞是固有免疫中种类最丰富的一类免疫细胞, 由骨髓中存在的干细胞增殖分化而来。当宿主细胞被感染, 中性粒细胞立即从循环血液中迁移至感染部位, 并通过吞噬、活化氧(reactive oxygen species, ROS)产生、脱粒以及中性粒细胞胞外陷阱(neutrophil extracellular traps, NETs)形成来消除病原微生物^[4]。NETs是由脱色的染色体、组蛋白和中性粒细胞颗粒蛋白组合而成, 其主要功能是捕获和消除病原体, 限制其传播^[5]。而当NETs过量生成或清除减少时可导致宿主细胞受损, 许多研究证实NETs在多种疾病中都起重要作用。在急性心肌梗死中, NETs通过刺激纤维蛋白沉积促进血栓形成。NETs也与糖尿病视网膜病变过程相关^[6]。本文总结了NETs结构、形成机制及其在疾病中的作用, 还对微RNA(microRNA, miRNA)、损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)和自噬等在病毒性心肌炎中的作用进行综述, 从而为NETs在病毒性心肌炎中的机制进行进一步研究提供理论基础。

1 NETs 的概述

1.1 NETs 的结构

NETs于1996年首次被发现^[7], 是一种在嗜酸性粒细胞和中性粒细胞中释放的独特的DNA框架, 装饰有以抗菌肽为特征的结构, 称为NETs。嗜酸性粒细胞和中性粒细胞释放出NETs, 诱发不同于细胞凋亡和坏死的细胞死亡的过程称为“Netosis”^[8-9]。NETs由15~17 nm的长纤维和经修饰的核小体构成, 其骨架上布满了粒状蛋白质。其骨架主要是由组蛋白H1、H2A、H3和H4, 核DNA共同构成的直径约50 nm的球状结构^[10]。这种结构有助于NETs捕捉并清除病原体。除了主要成分, 这些网状结构上还存在着中性粒细胞的颗粒蛋白, 如基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase 9, MMP9)组织因子等^[7,10]。

1.2 NETs 的形成机制

在没有外界刺激的情况下, 中性粒细胞在循环血液中处于静态。当受到各种炎性刺激时, 中性粒细胞被激活并诱导NETs形成^[11]。根据NETs形成是否依赖还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶(nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶以及是否会引起中性粒细胞的破

坏, NETs的形成机制可分为3种: 1)NADPH氧化酶依赖性NETs的形成: 经佛波醇12-肉豆蔻酸脂13-乙酸酯(phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA)刺激中性粒细胞后, 通过激活蛋白激酶C及Raf-MEK-ERK信号通路使NADPH氧化酶2(NADPH oxidases 2, NOX2)被激活, 随后形成的ROS进一步促进了髓过氧化物酶(myeloperoxidase, MPO)和中性粒细胞弹性蛋白酶(neutrophil elastase, NE)从中性粒细胞颗粒中的释放, NE负责降解细胞骨架及切割组蛋白, 待核膜破裂后, MPO和NE穿过核膜并诱导染色质解聚, 从而释放NETs。多种无菌性炎症因子(胆固醇结晶、免疫复合物)和传染性炎症因子(各种细菌、真菌)均可通过该机制诱导NETs生成。2)NADPH氧化酶非依赖性NETs的形成: 通过离子霉素或钙离子载体A23187增加细胞内钙含量, 从而激活肽基精氨酸脱氨酶4(peptidylarginine deiminase 4, PAD4), 其易位至细胞核内, 进而驱动组蛋白瓜氨酸化和染色质解聚^[12]。近期研究^[13]表明, 在X连锁肉芽肿病的患者血液中, NETs对A23187的反应依赖于线粒体ROS的生成。3)线粒体诱导的NETs形成: 主要是通过线粒体ROS或Toll样受体4或补体因子C5a使线粒体DNA释放至细胞外产生NETs, 该机制不破坏中性粒细胞结构, 且不影响其功能^[14]。

1.3 NETs 在疾病中的作用

NETs的网状结构中带有多种蛋白酶, 可防止病原体的扩散, 故NETs的形成旨在响应刺激从而抑制感染的发生并有助于清除病原体, 然而过量的NETs也会对宿主细胞造成损伤。近年研究表明NETs参与了糖尿病^[15]、新型冠状病毒肺炎^[16]、动脉粥样硬化^[17], 系统性红斑狼疮和狼疮肾炎、腹主动脉瘤及恶性肿瘤^[7]等多种疾病的进展。在糖尿病小鼠模型中, 中性粒细胞活化产生NETs并损伤内皮细胞^[15]。Veras等^[16]提出新型冠状病毒肺炎患者中, 新型冠状病毒激活并释放NETs, 从而促进肺上皮细胞细胞坏死。在动脉粥样硬化的小鼠模型中, 无菌炎症驱动白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 等细胞因子触发Netosis^[7], NETs通过诱导巨噬细胞生成炎性细胞因子, 树突状细胞生成干扰素(interferon, IFN)- α 等途径促进动脉粥样硬化的进展^[17]。尽管很多研究已证明NETs可以促进炎症从而损伤宿主细胞, 但Thanabalasurari等^[18]证明在铜绿假单胞菌感染时, NETs可将细菌限制在外部角膜环境中, 且抑制其散布到脑内。因此, NETs在疾病中的作用是一把双刃剑, 故对于NETs

的调控在控制疾病的发生发展中尤为重要。

2 NETs 在病毒性心肌炎中的作用

在近些年研究中, Rivadeneyra等^[19]发现在病毒性心肌炎细胞模型中, 外周中性粒细胞可释放出MPO, 与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)- α 共同诱导NETs生成, 在中性粒细胞耗竭时, 可观察到心肌细胞的病毒滴度、细胞渗出物以及CC趋化因子配体[chemokine (C-C motif) ligand, CCL]-2的mRNA水平下降, 反应性心肌细胞肥大减少。这表明在病毒性心肌炎中, 中性粒细胞NETs的形成可诱导炎症的发生发展, 从而加重心肌损伤。而Xu等^[20]发现在感染CVB3的病毒性心肌炎小鼠模型中, 用特异性抗Ly6G抗体耗竭外周中性粒细胞, 与感染组相比, 未观察到心肌细胞损伤减轻, 病毒复制减少。该研究表明: 中性粒细胞耗竭并不影响病毒性心肌炎的进程。目前对于在病毒性心肌炎中中性粒细胞的作用尚存争议, NETs在病毒性心肌炎的作用也尚未完全知晓, 除以上作用外, 还可通过与其他分子或细胞死亡形式互相作用, 影响病毒性心肌炎的发展。

2.1 miRNA 与 NETs 的作用

MiRNA是一类非编码RNA, 由20~25个核苷酸组成, 可通过与靶mRNA的结合来调控基因表达^[21]。作为影响疾病发展的重要调控因子, miRNA在病毒性心肌炎发生发展中扮演着不可或缺的角色。在CVB3感染的心肌炎患者和小鼠体内均发现miRNA-155表达上调^[3], 且主要定位于巨噬细胞及T细胞, 这一现象说明miRNA-155具有调节炎症细胞的功能。在感染后第7天, 抑制miRNA-155可观察到心肌组织中干扰素(interferon, IFN)- β 、IFN- γ 和肿瘤坏死因子的显著降低。Li等^[22]研究表明另一个与炎症相关的因子miRNA-146在病毒性心肌炎小鼠血清中浓度显著升高, 并与IL-17和TNF- γ 的浓度呈正相关, 同时参与Toll样受体信号通路的调节^[23]。这提示miRNA-146、miRNA-155与病毒性心肌炎的炎症状态密切相关。近年来, 随着对miRNA的研究深入, 在中性粒细胞胞外富集的上清液中检测到大量的NETs和miRNA及其相关性的载体, 并通过miRNA调节细胞间的相互作用^[24]。miRNA-155在NETs生成过程中有十分明确的作用。Hawez等^[25]研究发现, miRNA-155可以与PAD4的3'-UTR端结合, 通过抑制其翻译过程来促进NETs排出。同时,

炎症刺激后, 在核因子(nuclear factor, NF)- κ B的调控下, miRNA-155生成增加, 从而促进miRNA-146a生成, 两者形成复杂的调节网络以调节炎症反应^[26]。此外, 也有研究指出miRNA-146a缺陷型小鼠的循环血液中具有更多的促炎性中性粒细胞, 与对照组小鼠相比更易产生NETs^[27]。这表明miRNA-155在病毒性心肌炎中具有促进心肌炎症的作用, 这可能是通过直接促进NETs排出或通过NF- κ B信号通路调控miRNA-146a影响NETs产生而实现。靶向于miRNA-NETs的干预措施或许对控制病毒性心肌炎的炎症是一个可行的方法。然而, 关于miRNA对病毒性心肌炎的调控作用和机制尚不完全知晓, 仍需大量研究证实。

2.2 DAMPs 与 NETs 的作用

除miRNA以外, 某些DAMPs也在病毒性心肌炎中起重要作用。DAMPs是一种内源性分子, 生理状态下常存在于细胞内, 当体内稳态发生变化时, 可释放到胞外并与模式识别受体等细胞受体相互作用, 继而被其他细胞识别, 导致炎症应激反应上调, 是免疫系统有效的激活剂^[28]。DAMPs在Netosis过程中发挥重要作用, DAMPs介导的信号可激活巨噬细胞等其他免疫细胞以释放促炎因子或趋化因子, 使中性粒细胞过度浸润宿主细胞同时释放大量ROS, 进而促进NETs生成^[28]。并且DAMPs还参与多种细胞损伤过程, 包括细胞凋亡、坏死、焦亡和铁死亡等^[29], 而Netosis与上述细胞损伤过程都有交叉, 互相影响。其中源于中性粒细胞的钙卫蛋白S100A8/A9作为DAMPs, 在心血管疾病中得到了广泛研究^[30]。钙卫蛋白S100A8/A9与NETs密切相关, 当NETs生成时, 钙卫蛋白S100A8/A9可从中性粒细胞细胞质内被释放出来, 以激活周围免疫细胞, 从而放大炎症反应^[31], 同时, 感染CVB3病毒性心肌炎的患者与小鼠的体内钙卫蛋白S100A8/S100A9显著升高, 并加剧了心肌炎中的氧化应激以及病毒复制^[30,32]。因此, 推测在CVB3感染心肌时, 中性粒细胞通过NETs生成释放DAMPs, DAMPs通过参与多种细胞损伤通路进一步加剧炎症反应。因此, 进一步了解NETs与DAMPs的释放及调控将有助于提出病毒性心肌炎潜在的治疗方案。

2.3 自噬与 NETs 的作用

自噬是一种程序性细胞机制, 是将蛋白质聚集体或受损的细胞器输送至溶酶体内, 溶酶体内的酶将其降解的过程。既往认为自噬与Netosis是

互相独立的过程。而近年来, Liang等^[33]研究提出自噬与ROS共同参与Netosis的形成, 在中性粒细胞中, 自噬可激活Netosis, 加入自噬抑制剂可抑制其释放^[34]。自噬在病毒性心肌炎病程中起着双刃剑的作用, 自噬过程可清除少量的CVB3, CVB3还可通过破坏溶酶体增强病毒感染^[35], 具体作用机制还有待深入研究。自噬相关基因(*autophagy-related genes*, ATG)5的过表达可诱导细胞自噬^[36], 并释放大量的ROS。进一步研究发现, 在缺乏ATG5的小鼠体内, 可观察到自噬水平及NETs形成明显减少^[37]。另外, 在通过腹腔注射CVB3构建病毒性心肌炎小鼠模型中, 在感染的第7天和第14天均可观察到心肌细胞中自噬水平显著升高^[38], 并且是由非典型的ATG5-ATG12-ATG16L1通路引发的^[39]。这些研究结果提示, ATG5可能是通过影响自噬从而进一步影响NETs的形成, 以ATG5为治疗靶点的炎症抑制策略可能为控制病毒性心肌炎的过度炎症提供新策略。

3 结语

NETs作为先天免疫系统的重要组成部分, 在各类炎症性疾病中起至关重要的作用。NETs在病毒性心肌炎中的作用是一把双刃剑, 可通过与miRNA、DAMPs和自噬相互作用在心肌炎中担任重要角色。因此, NETs可能是未来治疗病毒性心肌炎的理想靶标, 然而, 对于NETs在病毒性心肌炎中的作用仍有待进一步探索。总之, 进一步探究病毒性心肌炎中NETs的形成途径以及各组分与疾病发展的关系具有重要意义, 这将有利于病毒性心肌炎的临床治疗, 优化治疗手段。

参考文献

- Golpour A, Patriki D, Hanson PJ, et al. Epidemiological impact of myocarditis[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(4): 603.
- Olejniczak M, Schwartz M, Webber E, et al. Viral myocarditis: incidence, diagnosis and management[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34(6): 1591-1601.
- Zhang C, Xiong Y, Zeng L, et al. The role of non-coding RNAs in viral myocarditis[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2020, 10: 312.
- Vorobjeva NV, Chernyak BV, et al. NETosis: molecular mechanisms, role in physiology and pathology[J]. *Biochemistry (Mosc)*, 2020, 85(10): 1178-1190.
- Águila S, de Los Reyes-García AM, Fernández-Pérez MP, et al. MicroRNAs as new regulators of neutrophil extracellular trap formation[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4): 2116.
- Bonaventura A, Vecchié A, Abbate A, et al. Neutrophil extracellular traps and cardiovascular diseases: an update[J]. *Cells*, 2020, 9(1): 231.
- Klopf J, Brostjan C, Eilenberg W, et al. Neutrophil extracellular traps and their implications in cardiovascular and inflammatory disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 559.
- Mutua V, Gershwin LJ, et al. A review of neutrophil extracellular traps (NETs) in disease: potential anti-NETs therapeutics[J/OL]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2020, Epub ahead of print.
- de Bont CM, Boelens WC, Puijn GJM, et al. NETosis, complement, and coagulation: a triangular relationship[J]. *Cell Mol Immunol*, 2019, 16(1): 19-27.
- Li T, Zhang Z, Li X, et al. Neutrophil extracellular traps: signaling properties and disease relevance[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 9254087.
- Mayadas TN, Cullere X, Lowell CA, et al. The multifaceted functions of neutrophils[J]. *Annu Rev Pathol*, 2014, 9: 181-218.
- Rosazza T, Warner J, Sollberger G, et al. NET formation - mechanisms and how they relate to other cell death pathways[J]. *FEBS J*, 2021, 288(11): 3334-3350.
- Vorobjeva N, Galkin I, Pletjushkina O, et al. Mitochondrial permeability transition pore is involved in oxidative burst and NETosis of human neutrophils[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2020, 1866(5): 165664.
- 刘潇, 张珊, 陈文慧, 等. 中性粒细胞胞外诱捕网形成机制及其在肝脏疾病中的作用[J]. *医学综述*, 2021, 27(8): 1469-1474.
- LIU Xiao, ZHANG Shan, CHEN Wenhui, et al. The formation mechanism of neutrophils extracellular traps and its role in liver diseases[J]. *Medical Review*, 2021, 27(8): 1469-1474.
- Hirota T, Levy JH, Iba T, et al. The influence of hyperglycemia on neutrophil extracellular trap formation and endothelial glycocalyx damage in a mouse model of type 2 diabetes[J]. *Microcirculation*, 2020, 27(5): e12617.
- Veras FP, Pontelli MC, Silva CM, et al. SARS-CoV-2-triggered neutrophil extracellular traps mediate COVID-19 pathology[J]. *J Exp Med*, 2020, 217(12): e20201129.
- Silvestre-Roig C, Braster Q, Ortega-Gomez A, et al. Neutrophils as regulators of cardiovascular inflammation[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(6): 327-340.
- Thanabalasuriar A, Scott BNV, Peiseler M, et al. Neutrophil extracellular traps confine *Pseudomonas aeruginosa* ocular biofilms and restrict brain invasion[J]. *Cell Host Microbe*, 2019, 25(4): 526-536.
- Rivadeneira L, Charó N, Kviatcovsky D, et al. Role of neutrophils in CVB3 infection and viral myocarditis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 125: 149-161.

20. Xu D, Wang P, Yang J, et al. Gr-1+ cells other than Ly6G+ neutrophils limit virus replication and promote myocardial inflammation and fibrosis following coxsackievirus B3 infection of mice[J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2018, 8: 157.
21. Treiber T, Treiber N, Meister G, et al. Regulation of microRNA biogenesis and its crosstalk with other cellular pathways[J]. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 2019, 20(1): 5-20.
22. Li L, Zhong M, Zuo Q, et al. Effects of nano- α -linolenic acid and miR-146 on mice with viral myocarditis[J]. *J Nanosci Nanotechnol*, 2021, 21(2): 1365-1371.
23. Fei Y, Chaulagain A, Wang T, et al. MiR-146a down-regulates inflammatory response by targeting TLR3 and TRAF6 in Coxsackievirus B infection[J]. *RNA*, 2020, 26(1): 91-100.
24. Linhares-Lacerda L, Temerozo JR, Ribeiro-Alves M, et al. Neutrophil extracellular trap-enriched supernatants carry microRNAs able to modulate TNF- α production by macrophages[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 2715.
25. Hawez A, Al-Haidari A, Madhi R, et al. MiR-155 regulates PAD4-dependent formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2462.
26. Mann M, Mehta A, Zhao JL, et al. An NF- κ B-microRNA regulatory network tunes macrophage inflammatory responses[J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 851.
27. Arroyo AB, Fernández-Pérez MP, Del Monte A, et al. miR-146a is a pivotal regulator of neutrophil extracellular trap formation promoting thrombosis[J]. *Haematologica*, 2021, 106(6): 1636-1646.
28. Denning NL, Aziz M, Gurien SD, et al. DAMPs and NETs in sepsis[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 2536.
29. Murao A, Aziz M, Wang H, et al. Release mechanisms of major DAMPs[J]. *Apoptosis*, 2021, 26(3-4): 152-162.
30. Müller I, Vogl T, Kühl U, et al. Serum alarmin S100A8/S100A9 levels and its potential role as biomarker in myocarditis[J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(4): 1442-1451.
31. Schenten V, Plançon S, Jung N, et al. Secretion of the phosphorylated form of S100A9 from neutrophils is essential for the proinflammatory functions of extracellular S100A8/A9[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 447.
32. Ling S, Xu JW, et al. NETosis as a pathogenic factor for heart failure[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2021, 2021: 6687096.
33. Liang X, Liu L, Wang Y, et al. Autophagy-driven NETosis is a double-edged sword—review[J]. *Biomed Pharmacother*, 2020, 126: 110065.
34. 杨冬梅, 邢艳. 细胞自噬参与中性粒细胞胞外诱捕网形成的机制研究进展[J]. *西部医学*, 2021, 33(3): 465-469.
YANG Dongmei, XING Yan. Research progress on the mechanism of autophagy involved in the formation of neutrophil extracellular traps[J]. *Western Medicine*, 2021, 33(3): 465-469.
35. Mohamud Y, Tang H, Xue YC, et al. Coxsackievirus B3 targets TFEB to disrupt lysosomal function[J/OL]. *Autophagy*, 2021, Epub ahead of print.
36. Li AL, Lv JB, Gao L, et al. MiR-181a mediates Ang II-induced myocardial hypertrophy by mediating autophagy[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(23): 5462-5470.
37. Xu F, Zhang C, Zou Z, et al. Aging-related Atg5 defect impairs neutrophil extracellular traps formation[J]. *Immunology*, 2017, 151(4): 417-432.
38. Sang Y, Gu X, Pan L, et al. Melatonin ameliorates coxsackievirus B3-induced myocarditis by regulating apoptosis and autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9: 1384.
39. Mohamud Y, Shi J, Tang H, et al. Coxsackievirus infection induces a non-canonical autophagy independent of the ULK and PI3K complexes[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1): 19068.

本文引用: 王恬, 刘文秀, 王丹, 赵德超. 中性粒细胞胞外陷阱与病毒性心肌炎[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(5): 1247-1251. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.036

Cite this article as: WANG Tian, LIU Wenxiu, WANG Dan, ZHAO Dechao. Neutrophil extracellular traps and viral myocarditis[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2022, 42(5): 1247-1251. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2022.05.036