

Toll 样受体 4 在心血管疾病中的作用

贾 赫 李碧澄 田 野

【摘要】 Toll 样受体 4(TLR4)是最早发现的 TLRs 家族成员,可介导心肌组织炎症反应,参与心肌炎、心肌梗死、缺血再灌注损伤、心力衰竭等病理生理过程。该文介绍 TLR4 在心血管疾病中的作用。

【关键词】 心肌组织;炎症反应;Toll 样受体 4;心血管疾病

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2017.03.005

心肌组织修复时需要适当的炎症反应,但过度反应或慢性炎症反应会使心肌细胞表达大量促炎性因子、细胞表面分子及趋化因子,进而诱导炎性细胞迁移并浸润心肌组织,引起心肌组织严重损害。心肌组织炎症反应在心肌炎、心肌梗死、缺血再灌注损伤、心力衰竭等中发挥重要作用。多种机制可调节心肌组织炎症反应。模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)是先天性免疫系统的重要组成部分,Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是 PRRs 家族成员,TLRs 能够通过识别损伤相关分子模式(damage-associated molecular patterns, DAMPs)激活下游信号通路,诱导组织炎症反应,此过程还能够调节适应性免疫反应。TLR4 是 TLRs 家族中的关键成员,参与多种疾病的病理生理过程,包括心血管疾病、过敏性疾病、肥胖相关的代谢性疾病、自身免疫性疾病、感染性疾病等。与其他 TLRs 相比,心肌细胞上 TLR4 表达水平最高。本文介绍 TLR4 在心血管疾病中的作用。

1 TLR4 概述

TLRs 最早在黑腹果蝇中被发现,在心脏的心肌细胞、平滑肌细胞和内皮细胞中均可检测到其表达。TLR4 是最早发现的 TLRs 家族成员,主要由内质网产生并分泌,表达于细胞膜表面。脂多糖(LPS)是 TLR4 的配体,LPS 与 TLR4 结合会引起两种信号通路的激活:髓样分化因子 88(MyD88)依赖信号通路和 MyD88 非依赖信号通路。TLR4/MyD88 非依赖信号通路主要由 CD14、髓样分化蛋

白 2(MD2)、脂多糖结合蛋白(LBP)和 Myd88 组成。CD14 和 MD2 为 TLR4 的共受体,细胞膜表面的 TLR4-CD14-MD2 可以识别 LPS 与 LBP 形成的复合物,进而激活细胞膜内的 Myd88,进行信号转导^[1-3]。除此之外,组织损伤会释放内源性配体如热休克蛋白、高迁移率族蛋白 1(HMGB1)、纤维蛋白原等,通过 TLR4/MyD88 非依赖信号通路触发先天性免疫反应^[4-5]。巨噬细胞清道夫受体 A(SR-A)是 TLR4 的共受体,可参与炎症反应,抑制细胞生存,促进细胞凋亡^[6]。这些信号通路激活后可活化多种转录因子,如核因子 κ B(NF- κ B)和干扰素调节因子(IRF),调节促炎性因子的生成。

2 TLR4 在心血管疾病心肌组织炎症反应中的作用

2.1 心肌炎

炎症反应在心肌炎的病理生理过程中发挥重要作用,而 TLR4 参与相关细胞因子的分泌过程。

2.1.1 病毒性心肌炎 病毒感染是心肌炎最常见的病因。研究证实,在病毒性心肌炎患者中抑制 TLR4 信号通路有助于减轻心肌组织的炎症反应。Fairweather 等^[7]用柯萨奇病毒 B3(CVB3)建立病毒性心肌炎小鼠模型,证实 TLR4 基因敲除鼠与野生型小鼠相比,CVB3 病毒复制减少,炎症反应减弱,心肌细胞内白细胞介素(IL)-1 β 和 IL-18 表达下降,小鼠对 CVB3 感染的抵抗能力更强。Riad 等^[8]报道 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TRIF)可激活 TLR4/MyD88 非依赖信号通路,诱导 β 干扰素(IFN- β)的分泌;当感染 CVB3 时,TRIF 基因敲除小鼠 IFN- β 分泌减少,可出现严重的心力衰竭以及较高的致死率。MyD88 基因敲除会导致促炎性因子如 IL-1 β 和 IL-18 的分泌减少,MyD88 基因敲除

小鼠与野生型小鼠相比生存率明显升高^[9]。总之,当 TLR4 激活 MyD88 依赖信号通路时可加重病毒性心肌炎,而激活 MyD88 非依赖信号通路时则会促进 IFN- β 的表达,在病毒性心肌炎中表现出抗病毒的作用。在病毒性心肌炎的发病过程中,与 MyD88 非依赖信号通路相比,MyD88 依赖信号通路占主导地位。

2.1.2 自身免疫性心肌炎 巨噬细胞和淋巴细胞尤其是辅助性 T 细胞(Th)17 介导的炎症反应参与自身免疫性心肌炎的病理生理过程^[10]。研究证实,TLR4 可以诱导树突状细胞合成炎症因子,促进 Th17 细胞分化,加重心肌组织的炎症反应^[11]。此外,Jenke 等^[12]证实在自身免疫性心肌炎中,脂联素可通过抑制 TLR4 信号通路减轻炎症反应以及免疫细胞对心肌细胞的损害。LPS 是 TLR4 信号通路的激动剂,抑制 LPS 可减少自身免疫性效应 T 细胞的生成,显著降低自身免疫性心肌炎的严重程度。

2.2 心肌梗死

心肌梗死时,坏死心肌细胞所释放的大量内源性 DAMPs 可活化 TLR4 信号通路,促进炎症因子生成,引起炎症反应,对已坏死心肌产生进一步损伤^[13]。钙结合蛋白 S100A1 是 TLR4 激动剂并且是内源性 DAMPs。Rohde 等^[14]报道心肌梗死小鼠中 S100A1 表达增加,心肌梗死后静脉注射 S100A1 可使心肌梗死面积扩大并且可加重梗死后左室功能减退。钙结合蛋白 S100A8/A9 也是 TLR4 的内源性配体,在心肌梗死后会被释放并可加重炎症反应^[15]。另外,坏死心肌细胞所释放的 HMGB-1、半乳糖凝集素-3、钙结合蛋白 S100 β 和 IL-1 α 也通过 TLR4 信号通路介导心肌组织的炎症反应^[16]。

TLR4 信号通路的激活与心肌坏死的严重程度相关但与炎症反应的范围无关^[17]。研究发现,在坏死心肌及未受累的心肌中,TLR4 的表达均有所上调,抑制 TLR4 信号通路可减轻炎症反应以及其对梗死心肌的附加损害;静脉注射短发卡 RNA(shRNA)慢病毒阻断 TLR4 信号通路,可显著减少心肌梗死面积,改善心功能^[18]。此外,TLR4 信号通路抑制剂二甲双胍可以减少梗死心肌细胞中炎症因子如肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、IL-6 和 IL-10 的表达^[19]。

2.3 缺血再灌注损伤

在小鼠缺血再灌注损伤早期可检测到缺血区及缺血边缘区出现心肌细胞凋亡,而 TLR4 和

NF- κ B 的表达增加^[20-21]。TLR4 信号通路激活后释放的细胞因子如 TNF- α 、IL-6 等是调控心肌细胞凋亡的重要因子。在缺血再灌注晚期,TLR4 和促炎性因子的表达也有所增加,可能会影响受损心肌的结构、功能及心室重构^[22]。研究表明抑制 TLR4 信号通路可以减轻炎症反应,抑制心肌缺血再灌注过程中的心肌细胞凋亡。Wang 等^[23]报道紫檀芪可以通过抑制 TLR4/NF- κ B 信号通路减少 TNF- α 的分泌及炎性细胞的浸润,减轻缺血再灌注后的细胞凋亡及炎症反应。在制作小鼠心肌再灌注损伤模型前 10 min 静脉注射 TLR4 拮抗剂 eritoran 可以显著减少小鼠心肌梗死面积^[24]。同样,在心肌再灌注损伤模型中使用 TLR4 下游结合蛋白卵孢抑素进行预处理,可以通过抑制 MyD88 依赖信号通路显著减少心肌细胞凋亡和心肌梗死面积^[25]。

2.4 心力衰竭

心力衰竭常伴有心室重构。TLR4 信号通路激活后可以通过 NK- κ B 诱发炎症反应,降低人心肌细胞和哺乳类动物心肌细胞株的收缩性^[26-27]。TLR4 信号通路激活后引起的炎症反应和细胞外基质沉积在心室重构中也发挥重要作用。与野生型小鼠相比,TLR4 基因敲除小鼠在发生心肌梗死后,左室重构有所减少,心室收缩功能保留^[28]。研究发现,TLR4 基因敲除小鼠中 Myd88 表达减少,故 TLR4 信号通路激活有所减少,而抗心肌肥厚的 c-jun 氨基末端激酶(JNK)信号通路激活增加,小鼠心肌梗死后生存率有所提高^[29]。急性心肌梗死后,循环血中单核细胞表面 TLR4 表达增加,引起下游信号通路激活,释放 IL-6 和 TNF- α 等炎症因子,这与急性心肌梗死后心力衰竭有密切关系^[30]。

3 结语

TLR4 可以通过 Myd88 依赖信号通路介导产生促炎性因子,引起心肌组织的炎症反应,造成心肌组织损害,抑制 TLR4 信号通路可以减轻炎症反应引起的心肌损害。然而,TLR4 可以通过激活 Myd88 非依赖信号通路产生抗病毒的心肌保护作用。TLR4 信号通路可能成为心血管疾病治疗的新靶点,但直接抑制 TLR4 信号通路可能会导致先天性免疫机制的缺失,尚需进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity[J]. Nature, 1997, 388(6640):394-397.
- [2] Jiang Z, Georgel P, Du X, et al. CD14 is required for MyD88-independent LPS signaling[J]. Nat Immunol, 2005,

- 6(6):565-570.
- [3] Nagai Y, Akashi S, Nagafuku M, et al. Essential role of MD-2 in LPS responsiveness and TLR4 distribution[J]. *Nat Immunol*, 2002, 3(7):667-672.
- [4] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity [J]. *Int Immunol*, 2005, 17(1):1-14.
- [5] Liew FY, Xu D, Brint EK, et al. Negative regulation of toll-like receptor-mediated immune responses [J]. *Nat Rev Immunol*, 2005, 5(6):446-458.
- [6] Seimon TA, Obstfeld A, Moore KJ, et al. Combinatorial pattern recognition receptor signaling alters the balance of life and death in macrophages[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2006, 103(52):19794-19799.
- [7] Fairweather D, Yusung S, Frisancho S, et al. IL-12 receptor beta 1 and Toll-like receptor 4 increase IL-1 beta- and IL-18-associated myocarditis and coxsackievirus replication [J]. *J Immunol*, 2003, 170(9):4731-4737.
- [8] Riad A, Westermann D, Zietsch C, et al. TRIF is a critical survival factor in viral cardiomyopathy[J]. *J Immunol*, 2011, 186(4):2561-2570.
- [9] Fuse K, Chan G, Liu Y, et al. Myeloid differentiation factor-88 plays a crucial role in the pathogenesis of Cocksackievirus B3-induced myocarditis and influences type I interferon production[J]. *Circulation*, 2005, 112(15):2276-2285.
- [10] Bachmaier K, Toya S, Malik AB. Therapeutic administration of the chemokine CXCL1/KC abrogates autoimmune inflammatory heart disease [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e89647.
- [11] Machino-Ohtsuka T, Tajiri K, Kimura T, et al. Tenascin-C aggravates autoimmune myocarditis via dendritic cell activation and Th17 cell differentiation [J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6):e001052.
- [12] Jenke A, Wilk S, Poller W, et al. Adiponectin protects against Toll-like receptor 4-mediated cardiac inflammation and injury[J]. *Cardiovasc Res*, 2013, 99(3):422-431.
- [13] Frangogiannis NG. Inflammation in cardiac injury, repair and regeneration[J]. *Curr Opin Cardiol*, 2015, 30(3):240-245.
- [14] Rohde D, Schön C, Boerries M, et al. S100A1 is released from ischemic cardiomyocytes and signals myocardial damage via Toll-like receptor 4[J]. *EMBO Mol Med*, 2014, 6(6):778-794.
- [15] Schiopu A, Cotoi OS. S100A8 and S100A9: DAMPs at the crossroads between innate immunity, traditional risk factors, and cardiovascular disease [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013:828354.
- [16] Zhang W, Lavine KJ, Epelman S, et al. Necrotic myocardial cells release damage-associated molecular patterns that provoke fibroblast activation in vitro and trigger myocardial inflammation and fibrosis in vivo[J]. *J Am Heart Assoc*, 2015, 4(6):e001993.
- [17] Haas B, Leonard F, Ernens I, et al. Adenosine reduces cell surface expression of toll-like receptor 4 and inflammation in response to lipopolysaccharide and matrix products [J]. *J CardiovascTranslRes*, 2011, 4(6):790-800.
- [18] Liu L, Wang Y, Cao ZY, et al. Up-regulated TLR4 in cardiomyocytes exacerbates heart failure after long-term myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(12):2728-2740.
- [19] Soraya H, Clanachan AS, Rameshrad M, et al. Chronic treatment with metformin suppresses toll-like receptor 4 signaling and attenuates left ventricular dysfunction following myocardial infarction [J]. *Eur J Pharmacol*, 2014, 737:77-84.
- [20] Lu M, Tang F, Zhang J, et al. Astragaloside IV attenuates injury caused by myocardial ischemia/reperfusion in rats via regulation of toll-like receptor 4/nuclear factor- κ B signaling pathway[J]. *Phytother Res*, 2015, 29(4):599-606.
- [21] 蔡文科, 张 燕, 李吉国, 等. κ 阿片受体激动剂通过调控 Toll 样受体 4/核因子- κ B 信号通路保护大鼠缺血再灌注心肌 [J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(10):866-872.
- [22] 刘千萍, 潘坤颖, 周 欣, 等. Toll 样受体 2 和 4 在大鼠心肌缺血/再灌注损伤模型中的动态表达 [J]. *中国应用生理学杂志*, 2013, 29(4):326-330.
- [23] Wang C, Sun H, Song Y, et al. Pterostilbene attenuates inflammation in rat heart subjected to ischemia-reperfusion: role of TLR4/NF- κ B signaling pathway[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(2):1737-1746.
- [24] Shimamoto A, Chong AJ, Yada M, et al. Inhibition of Toll like receptor 4 with eritoran attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl): I270-I274.
- [25] Chen Y, Rothnie C, Spring D, et al. Regulation and actions of activin A and follistatin in myocardial ischaemia-reperfusion injury[J]. *Cytokine*, 2014, 69(2):255-262.
- [26] Frantz S, Kobzik L, Kim YD, et al. Toll4 (TLR4) expression in cardiac myocytes in normal and failing myocardium[J]. *J Clin Invest*, 1999, 104(3):271-280.
- [27] Boyd JH, Mathur S, Wang Y, et al. Toll-like receptor stimulation in cardiomyocytes decreases contractility and initiates an NF-kappaB dependent inflammatory response[J]. *Cardiovasc Res*, 2006, 72(3):384-393.
- [28] Timmers L, Sluijter JP, van Keulen JK, et al. Toll-like receptor 4 mediates maladaptive left ventricular remodeling and impairs cardiac function after myocardial infarction[J]. *Circ Res*, 2008, 102(2):257-264.
- [29] Riad A, Jäger S, Sobirey M, et al. Toll-like receptor-4 modulates survival by induction of left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice[J]. *J Immunol*, 2008, 180(10):6954-6961.
- [30] Satoh M, Shimoda Y, Maesawa C, et al. Activated toll-like receptor 4 in monocytes is associated with heart failure after acute myocardial infarction[J]. *Int J Cardiol*, 2006, 109(2):226-234.

(收稿:2016-11-14 修回:2017-02-22)

(本文编辑:胡晓静)