

## Toll 样受体与心血管疾病关系的研究进展

邢云 邓伟 唐其柱

(武汉大学人民医院心血管内科 代谢与相关慢病湖北省重点实验室, 湖北 武汉 430060)

**【摘要】** 心血管疾病是一种严重威胁人类健康的常见病, 具有高患病率和高死亡率的特点, 全世界每年死于心血管疾病的人数居各种死因首位。免疫调控等因素与心血管疾病的发生和发展密切相关。Toll 样受体 (TLRs) 是一类模式识别受体, 主要表达于细胞膜上, 且与微生物识别有关。TLRs 能识别特定类型微生物相对保守的分子成分, 即病原体相关分子模式, 通过激活细胞信号传导途径介导天然免疫反应, 还可诱导免疫细胞产生细胞因子, 帮助机体建立获得性免疫。近年来研究发现 TLRs 在心血管疾病中发挥重要作用, 现对 TLRs 与临床心血管疾病的关系进行综述, 以期临床干预提供新思路。

**【关键词】** 天然免疫; Toll 样受体; 炎症因子; 心血管疾病

**【DOI】** 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2021.08.010

## Role of Toll-Like Receptor in Cardiovascular Diseases

XING Yun, DENG Wei, TANG Qizhu

(Department of Cardiology, Renmin Hospital of Wuhan University, Hubei Key Laboratory of Metabolic and Chronic Diseases, Wuhan 430060, Hubei, China)

**【Abstract】** Cardiovascular disease is a common disease that seriously threatens human health. It has the characteristics of high morbidity and high mortality. The number of people who die from cardiovascular disease every year in the world ranks first among all causes of death. Immune regulation and other factors are closely related to the occurrence and development of cardiovascular diseases. Toll-like receptors (TLRs) are a class of pattern recognition receptors, which are mainly expressed on cell membranes and related to microbial recognition. TLRs can recognize the relatively conservative molecular components of specific types of microorganisms, which called pathogen-associated molecular patterns. TLRs can not only activate the natural immune response mediated by cell signal transduction pathway, but also provide molecules and cytokines that induce T cell differentiation, thus helping the body to establish acquired immunity. Recent studies have found that TLRs plays an important role in cardiovascular diseases. This review provides theoretical basis for the relationship between TLRs and some clinical cardiovascular diseases, with a view to providing new ideas for clinical intervention.

**【Key words】** Innate immunity; Toll-like receptor; Inflammatory factor; Cardiovascular disease

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 是最早发现于果蝇的一类模式识别受体<sup>[1]</sup>, 在果蝇胚胎发育过程中, dToll 基因决定着果蝇的背腹侧分化, 其编码的蛋白称为 Toll 样蛋白, 参与果蝇的免疫反应。Medzhitov 等<sup>[2]</sup>首先发现与 dToll 同源的人 hToll 基因及其编码的 Toll 样蛋白, 并将 Toll 样蛋白命名为 TLRs。

### 1 TLRs 概述

#### 1.1 TLRs 的发现与分布

TLRs 是一种 I 型跨膜糖蛋白, 包括富含亮氨酸重复序列的膜外区 (识别并结合病原相关分子)、跨膜区和含有 Toll/白介素 (interleukin, IL)-1 受体同源区结

构域 (Toll/IL-1 receptor domain, TIR 结构域) 的胞质区 (介导下游信号转导)。在质膜上表达的 TLRs 识别病原体细胞外区的成分, 包括脂蛋白 (TLR1、2 和 6)、脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) (TLR4) 和细菌鞭毛蛋白 (TLR5)。在内小体室中表达的 TLRs 识别病原体细胞内室中的成分, 包括双链 RNA (dsRNA) TLR3, 单链 RNA (ssRNA) TLR7 和 TLR8 以及非甲基化胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤 (CpG)-DNA (TLR9)<sup>[3]</sup>。目前, 在哺乳动物体内已发现 13 种 TLRs, 其中人体内发现 10 种, 小鼠体内发现 12 种<sup>[4]</sup>。TLRs 主要分布在淋巴细胞、白细胞和单核巨噬细胞等免疫细胞表面, 在非淋巴组织中

**基金项目:** 国家自然科学基金 (重点项目) (81530012); 国家重点研发计划资助项目 (2018YFC1311300); 国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心资助项目 (2016ZX-008-01); 中央高校基本科研业务费专项资金 (2042018kf1032); 武汉市科技计划项目 (2018061005132295)

**通信作者:** 唐其柱, E-mail: qztang@whu.edu.cn

也有不同程度的表达<sup>[5]</sup>。见表 1。

表 1 TLRs 的激活和分布

TLRs	主要配体	配体来源	亚细胞定位
TLR1	三酰脂肽	分枝杆菌	胞膜
TLR2	肽聚糖	革兰氏阳性菌	胞膜
	酵母多糖	酵母菌、真菌	
	脂蛋白	分枝杆菌	
TLR3	dsRNA	病毒	胞质
TLR4	革兰氏阴性菌 LPS	革兰氏阴性菌	胞膜
	F 蛋白	呼吸道合胞病毒	
TLR5	鞭毛蛋白	细菌	胞膜
TLR6	二酰脂肽	分枝杆菌	胞膜
TLR7	ssRNA	病毒	内质网
TLR8	ssRNA	病毒	内质网
TLR9	非甲基化的 CpG-DNA	细菌	胞质

注: CpG-DNA: 富含 C-G 碱基对的 DNA。

## 1.2 TLRs 有关的信号通路

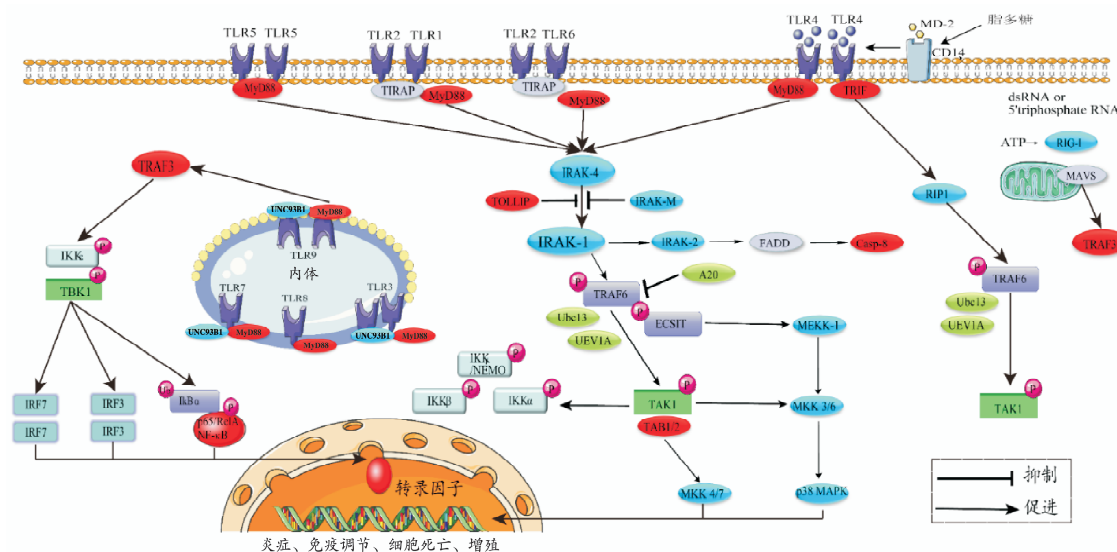
TLRs 的胞浆区与白介素-1 受体 (IL-1R) 家族成员胞浆区高度同源, 即 TIR 结构域。TIR 是 TLRs 向下游传导信号的核心部位, 目前已鉴定出 5 种含有 TIR 结构域的配体, 其中包含髓样分化因子 88 (MyD88)、MyD88 配体样蛋白和含有 TIR 结构域的配体蛋白诱导  $\beta$  干扰素产生的转录因子 (TRIF)、TRIF 相关配体分子 (TRAM) 和一种含基序蛋白<sup>[6]</sup>。TLR 信号可分为两种通路, 即 MyD88 依赖通路和依赖于 TRIF 的信号

通路。仅 TLR3 依赖于 TRIF 的信号通路, 而 TLR4 则二者均可触发<sup>[7]</sup>。

TLRs 通过多种识别分子与其配体结合<sup>[8]</sup>后, 通过依赖于 MyD88 的信号通路和依赖于 TRIF 的信号通路, 激活核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)、干扰素调节因子 (interferon regulatory factor, IRF)、丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) p38 和 Jun 激酶等<sup>[9]</sup>, 诱导免疫相关基因的表达。且 TLR4 与髓样分化蛋白-2 (MD-2) 和 CD14 能协同识别可导致机体败血症和感染性休克的革兰氏阴性菌的 LPS<sup>[10]</sup>。下面以 TLR4 为例介绍两种传导途径。

### 1.2.1 依赖于 MyD88 的信号通路

以 MyD88、IL-1 受体相关激酶 (IRAK)<sup>[4]</sup> 等复合物的形成为开始, 以 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 的早期活化为特征。TLR4 与配体结合后通过 TIR 结构域与 MyD88 羧基端的 TIR 结构域相互作用后, 经过一系列过程, 使磷酸化的 IRAK 与肿瘤坏死因子受体相关因子 (TRAF) 6 结合<sup>[11]</sup>, 而后通过适配体蛋白激活转化生长因子- $\beta$  活化激酶 1, 最终 NF- $\kappa$ B 抑制蛋白的活化导致转录因子 NF- $\kappa$ B 的激活和转位<sup>[6]</sup>。同时, TRAF6 还可结合 Toll 途径中进化保守的信号转导中间体将 TRAF6 与 MAPK 通路联合起来, 激活 Jun 激酶和 p38 MAPK 通路<sup>[12]</sup>, 最终导致相关基因的转录。见图 1。



注: ToLLIP: ToLL 相互作用蛋白; FADD: Fas 结合蛋白; MEKK: MEK 的激酶; MKK: 丝裂源活化蛋白激酶; UNC93B: 一种内质网膜蛋白; RIG-1-MAVS: 视黄酸诱导基因 1-线粒体抗病毒信号蛋白信号通路。

图 1 TLRs 信号通路 (以 TLR4 为例)

### 1.2.2 依赖于 TRIF 的信号通路

依赖于 TRIF 的信号通路通过 TRIF 和 TRAF3 激活<sup>[13]</sup>, 导致 IkB 激酶/TANK 结合激酶 1 (IKK $\epsilon$ /TBK1) 的募集、IRF3 磷酸化以及  $\beta$  干扰素的表达。依赖于

TRIF 的信号通路主要负责 LPS 诱导的干扰素诱导蛋白 10 (IP-10)、糖皮质激素终止反应基因 16 (GARG-16)、IRF1 表达<sup>[14]</sup> 以及树突状细胞成熟。见图 1。

## 2 TLRs 与心血管疾病

TLRs 参与炎症和免疫反应的激活,是先天免疫的第一道防线。TLRs 在各种病理条件下发挥着广泛的作用,包括心血管疾病、过敏性疾病、肥胖相关代谢性疾病、神经元变性、自身免疫性疾病、传染病和炎症性肠病。其中,TLRs 在心肌炎症信号通路中发挥着关键作用,包括动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)、心肌梗死(myocardial infarction, MI)、心肌缺血再灌注损伤(myocardial ischemia reperfusion injury, MIRI)和病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)等<sup>[15]</sup>。接下来就 TLRs 与相关心血管疾病的关系展开介绍。

### 2.1 TLRs 与 AS

AS 进展过程中,心肌细胞出现巨噬细胞和 T 细胞的广泛浸润,炎症成分与斑块破裂有关,可导致 MI 或卒中。在 AS 的发生和发展过程中,病变部位的血管细胞表达多个 TLRs,表明这些 TLRs 可能是影响 AS 的关键因素。

目前,已证实 TLRs 参与微生物感染后 AS 进展的信号通路。有研究表明,TLR2 和 TLR4 在肺炎链球菌感染后激活巨噬细胞和内皮细胞,抑制胆固醇外流和促进泡沫细胞形成方面起着重要作用<sup>[16]</sup>。活化的血小板通过 TLR4 信号通路促进血小板微粒的分泌,且二者相互作用可产生很强的促凝功能,因此特异性阻断 TLR4 可防止血小板微粒与血小板相互作用,且可能成为未来抗血栓治疗的潜在靶点<sup>[17]</sup>。研究指出,TLR7 在 T 细胞、巨噬细胞以及毛细血管内皮细胞中表达,TLR7 转录水平与不良心血管事件的发生相关。实验发现 TLR7 可通过抑制炎症因子的表达调节 AS 中的炎症反应,因此 TLR7 可能成为 AS 预后的重要标志物<sup>[18]</sup>。另外,TLR9 基因敲除小鼠的粥样硬化斑块中的脂质沉积和巨噬细胞数量比非基因敲除小鼠大大减少,这表明 TLR9 在血管炎症和 AS 的发展中起着关键作用<sup>[19]</sup>。在病变的动脉外膜,成纤维细胞可表达 TLR4,并可在 LPS 的刺激下合成大量的炎症细胞因子,包括促进 T 细胞表达与分泌调节因子、 $\gamma$  干扰素诱导蛋白-10(interferon  $\gamma$ -inducible protein-10, IP-10)、巨噬细胞炎症蛋白和 IL-8 等炎症因子<sup>[20]</sup>。这些因子均被证实与 AS 的发生和发展有关。因此,TLRs 的激活可能为 AS 的治疗提供新思路。

### 2.2 TLRs 与 MI

MI 患者预后不良的部分原因是心肌细胞大量凋亡、坏死,心脏愈合和血管生成受限以及心功能不全,免疫细胞功能障碍导致 MI 后伤口不愈合或愈合不良。TLRs 作为天然免疫系统的重要组成部分,在调节心肌细胞存活和伤口愈合中起着至关重要的作用。

在 MI 动物模型中,干扰 NLRP3 炎性小体、TLR2 和 TLR4 可使梗死面积减小,并可改善 MI 后心功能<sup>[21]</sup>,因此 NLRP3 炎性小体、TLR2 和 TLR4 炎症反应信号可能是临床治疗的潜在干预靶点。有研究发现敲除 TLR7 基因可抑制心肌缺血后的炎症进程,同时促进小鼠 MI 后的心肌细胞存活,并可减少左心室重塑<sup>[22]</sup>。同时,本研究团队揭示了高迁移率族蛋白 A1(HMGA1)和 TLR9 的相互作用可促进心肌细胞的存活、伤口愈合和 MI 后血管生成<sup>[23]</sup>。另有研究表明,细胞衍生因子-1 能减少 MI 患者中心肌细胞的凋亡,促进血管再生,改善心功能,进一步研究发现这与 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的激活有关<sup>[24]</sup>。有实验者用 TLR3 配体对新生心肌细胞进行体外处理,结果发现细胞糖酵解代谢和心肌细胞增殖得到显著增强,因此 TLR3 可能是 MI 后心脏再生和修复所必需的<sup>[25]</sup>。

因此,TLRs 与不同病因所致 MI 相关,尽管 MI 后短期给药对减少心脏损伤和不良心血管事件的发生作用有限,但考虑到炎症因素对缺血性心脏病的长期影响,发病后针对 TLRs 的抗炎治疗仍可取得较大的收益。

### 2.3 TLRs 与 MIRI

缺血和再灌注改变细胞内环境的氧化还原状态,诱导大量促炎因子释放,后者使 TLRs 激活并促进中性粒细胞释放活性氧/活性氮和蛋白水解酶<sup>[26]</sup>,从而导致大量炎症细胞浸润和氧化应激反应,加剧组织损伤<sup>[27-28]</sup>。研究发现外源性 RNA 可诱导巨噬细胞和中性粒细胞产生巨噬细胞炎症蛋白-2、肿瘤坏死因子  $\alpha$  等炎症因子,而在 TLR7 基因缺陷的细胞中,RNA 诱导产生细胞因子的功能被部分抑制,表明外源性 RNA 可通过 TLR7 活化的信号通路诱导细胞炎症因子的产生<sup>[29]</sup>。

细胞凋亡在 MIRI 中起着重要作用,MIRI 时引起的细胞凋亡由氧化应激、细胞内钙超载、酸中毒以及坏死细胞分解释放的细胞毒素引起的炎症反应所致,尤其是再灌注时产生大量活性氧导致脂质过氧化,蛋白质和酶分子失活。最近的研究发现,损伤细胞可通过释放 RNA 激活 TLR3,进而促进心脏移植后 MIRI 的发生和发展,揭示了 TLR3 在再灌注引起的炎症损伤中的作用<sup>[30]</sup>。通常认为 TLR2、TLR3 和 TLR4 的激活在 MI 中有害,然而近来发现 TLR5 在限制心肌损伤、炎症激活和预防心肌功能损害方面发挥了有利作用<sup>[31]</sup>。另外,阻断 TLR9 介导的信号通路可减轻炎症,降解梗死释放的细胞外线粒体 DNA,减轻 MIRI,因此 TLR9 可作为 MIRI 的治疗靶点<sup>[32]</sup>。这些发现为 TLRs 作为未来药物治疗靶点和防止 MIRI 的发生提供

了思路。

## 2.4 TLRs 与 VMC

VMC 常由肠道病毒、腺病毒、人类细小病毒 B19、人类疱疹病毒 6 型和柯萨奇病毒 B 组 (CVB) 引起, 其中 CVB 等嗜心性病毒引起的直接损伤及其所诱发的免疫反应是心脏损害的主要原因, 具体机制可能是病毒引起炎症细胞大量释放, 炎症细胞识别 CVB3 并感染触发 NF- $\kappa$ B 激活, 分泌 IL-6、IL-1 $\beta$ 、肿瘤坏死因子  $\alpha$  和 IL-8 等炎症因子, 从而引起炎症损伤<sup>[33]</sup>。研究表明, Th1 (以介导细胞免疫反应为主) 型免疫通过减少病毒复制来减轻急性性心肌炎的临床症状, 并通过抑制 Th2 (以介导体液免疫反应为主) 反应来阻止慢性心肌炎和扩张型心肌病的进展, 而 Th2 型免疫反应通过调节性 T 细胞和抗炎细胞因子抑制 Th1 反应来减轻急性性心肌炎<sup>[34]</sup>。不同的病理状态下, Th1 和 Th2 免疫反应的升高对于从心肌炎到扩张型心肌病和心力衰竭的进展至关重要。

近期, Tatsumi 等<sup>[35]</sup>以 CVB3 或甲型 H1N1 流感病毒感染小鼠来源的心肌细胞, 发现刺激蛋白酶激活受体 4 (PAR4) 可增强 TLR3 依赖的趋化因子 10 的表达。且 PAR4 基因缺陷小鼠的抗病毒作用被抑制, 表现为 CVB3 介导的 VMC 恶化, 死亡率增加。此研究表明, PAR4 具有作为干预靶点减轻 CVB3 和甲型 H1N1 流感病毒感染导致的心肌损伤的潜在优势。此外, 有研究者发现中药黄芪中的黄芪多糖通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B p65 信号通路的激活而减轻炎症反应, 改善 CVB3 诱导的 VMC<sup>[36]</sup>。另外, MyD88 基因敲除可抑制病毒感染介导的促炎因子 (如 IL-1 $\beta$ ) 分泌, 同时提高心肌细胞生存率<sup>[37]</sup>。

此外, 非微生物因素也可通过 TLRs 激活参与炎症反应。例如, 坏死细胞 RNA 通过 TLR7-MyD88 信号诱导细胞因子的产生引发心肌炎<sup>[38]</sup>。体外血流动力学应激损伤的线粒体被心肌细胞中的自噬/溶酶体系统降解后将导致 TLR9 介导的心肌细胞炎症反应, 并能诱导心肌炎和扩张型心肌病<sup>[39]</sup>。

以上证据表明, TLRs 在 CVB3 甚至非微生物因素诱导的 VMC 中起着重要作用, 且 TLRs 基因在严重心力衰竭患者心脏组织中的表达增加<sup>[40]</sup>。因此抑制 TLRs 可能为临床治疗 VMC 提供新方法。

## 3 总结与展望

综上所述, TLRs 在 AS、MI、MIRI 和 VMC 等心血管疾病的发生和发展过程中发挥着重要作用。TLRs 通过 MyD88 依赖通路和 TRIF 依赖通路促进大量炎症因子、细胞表面分子和化学因子的分泌, 进一步加剧了心肌的损伤。目前, 以 TLRs 为靶点的药物研究日

益受到重视, 通过干预、调节抑制 TLRs 的表达可望成为一种心血管疾病防治的新手段。

## 参考文献

- [1] Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV. The Toll gene of *Drosophila*, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein [J]. *Cell*, 1988, 52(2): 269-279.
- [2] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptive immunity [J]. *Nature*, 1997, 388(6640): 394-397.
- [3] Kim AY, Shim HJ, Kim SY, et al. Differential regulation of MyD88- and TRIF-dependent signaling pathways of Toll-like receptors by cardamonin [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 64: 1-9.
- [4] Balka KR, de Nardo D. Understanding early TLR signaling through the Myddosome [J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(2): 339-351.
- [5] Jung WJ, Lee SY, Choi SI, et al. Toll-like receptor expression in pulmonary sensory neurons in the bleomycin-induced fibrosis model [J]. *PLoS One*, 2018, 3(13): e0193117.
- [6] Yu L, Feng Z. The role of Toll-like receptor signaling in the progression of heart failure [J]. *Mediators Inflamm*, 2018, 2018: 9874109.
- [7] Kawai T, Akira S. Toll-like receptors and their crosstalk with other innate receptors in infection and immunity [J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 637-650.
- [8] Griffin C, Eter L, Lanzetta N, et al. TLR4, TRIF, and MyD88 are essential for myelopoiesis and CD11c<sup>+</sup> adipose tissue macrophage production in obese mice [J]. *J Biol Chem*, 2018, 293(23): 8775-8786.
- [9] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors [J]. *Curr Protoc Immunol*, 2015, 109: 14.12.1-14.12.10.
- [10] Zhang L, Zhang J, Jiang X, et al. Hydroxytyrosol inhibits LPS-induced neuroinflammatory responses via suppression of TLR-4-mediated NF- $\kappa$ B P65 activation and ERK signaling pathway [J]. *Neuroscience*, 2020, 426: 189-200.
- [11] Pang Z, Junkins RD, Raudonis R, et al. Regulator of calcineurin 1 differentially regulates TLR-dependent MyD88 and TRIF signaling pathways [J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0197491.
- [12] Dai J, Gu L, Su Y, et al. Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF- $\kappa$ B pathways [J]. *Int Immunopharmacol*, 2018, 54: 177-187.
- [13] Ullah MO, Sweet MJ, Mansell A, et al. TRIF-dependent TLR signaling, its functions in host defense and inflammation, and its potential as a therapeutic target [J]. *J Leukoc Biol*, 2016, 100(1): 27-45.
- [14] Zhu Y, Li Q, Zhou Y, et al. TLR activation inhibits the osteogenic potential of human periodontal ligament stem cells through Akt signaling in a Myd88- or TRIF-dependent manner [J]. *J Periodontol*, 2019, 90(4): 400-415.
- [15] Yang Y, Lv J, Jiang S, et al. The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation [J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7(5): e2234.
- [16] Li B, Xia Y, Hu B. Infection and atherosclerosis: TLR-dependent pathways [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(14): 2751-2769.
- [17] Jerez-Dolz D, Torramade-Moix S, Palomo M, et al. Internalization of microparticles by platelets is partially mediated by toll-like receptor 4 and enhances platelet thrombogenicity [J]. *Atherosclerosis*, 2020, 294: 17-24.
- [18] Karadimou G, Folkersen L, Berg M, et al. Low TLR7 gene expression in atherosclerotic plaques is associated with major adverse cardio- and cerebrovascular events [J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(1): 30-39.
- [19] Fukuda D, Nishimoto S, Aini K, et al. Toll-like receptor 9 plays a pivotal role in angiotensin II-induced atherosclerosis [J]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8(7): e010860.
- [20] Rip J, de Bruijn MJW, Appelman MK, et al. Toll-like receptor signaling drives Btk-mediated autoimmune disease [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 95.

- [21] van Hout GP, Arslan F, Pasterkamp G, et al. Targeting danger-associated molecular patterns after myocardial infarction[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2016, 20(2):223-239.
- [22] de Kleijn DPV, Chong SY, Wang X, et al. Toll-like receptor 7 deficiency promotes survival and reduces adverse left ventricular remodelling after myocardial infarction[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(12):1791-1803.
- [23] Liu FY, Fan D, Yang Z, et al. TLR9 is essential for HMGB1-mediated post-myocardial infarction tissue repair through affecting apoptosis, cardiac healing, and angiogenesis[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7):480.
- [24] Liu Y, Gao S, Wang Z, et al. Effect of stromal cell-derived factor-1 on myocardial apoptosis and cardiac function recovery in rats with acute myocardial infarction[J]. *Exp Ther Med*, 2016, 12(5):3282-3286.
- [25] Wang X, Ha T, Liu L, et al. TLR3 mediates repair and regeneration of damaged neonatal heart through glycolysis dependent YAP1 regulated miR-152 expression[J]. *Cell Death Differ*, 2018, 25(5):966-982.
- [26] van Golen RF, van Gulik TM, Heger M. The sterile immune response during hepatic ischemia/reperfusion[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2012, 23(3):69-84.
- [27] Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury[J]. *J Clin Invest*, 2011, 121(11):4210-4221.
- [28] Kalogeris T, Baines CP, Krenz M. Cell biology of ischemia/reperfusion injury[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2012, 298:229-317.
- [29] Feng Y, Chen H, Cai J, et al. Cardiac RNA induces inflammatory responses in cardiomyocytes and immune cells via Toll-like receptor 7 signaling[J]. *J Biol Chem*, 2015, 290(44):26688-26698.
- [30] Gollmann-Tepekoylu C, Graber M, Polzl L, et al. Toll-like receptor 3 mediates ischaemia/reperfusion injury after cardiac transplantation[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2020, 57(5):826-835.
- [31] Parapanov R, Lugin J, Rosenblatt-Velin N, et al. Toll-like receptor 5 deficiency exacerbates cardiac injury and inflammation induced by myocardial ischaemia-reperfusion in the mouse[J]. *Clin Sci(Lond)*, 2015, 129(2):187-198.
- [32] Kitazume-Taneike R, Taneike M, Omiya S, et al. Ablation of Toll-like receptor 9 attenuates myocardial ischemia/reperfusion injury in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2019, 515(3):442-447.
- [33] Rivadeneyra L, Charó N, Kviatkovsky D, et al. Role of neutrophils in CVB3 infection and viral myocarditis[J]. *J Mol Cell Cardiol*, 2018, 125:149-161.
- [34] Fairweather D, Stafford KA, Sung YK. Update on coxsackievirus B3 myocarditis[J]. *Curr Opin Rheumatol*, 2012, 24(4):401-407.
- [35] Tatsumi K, Schmedes CM, Houston ER, et al. Protease-activated receptor 4 protects mice from Coxsackievirus B3 and H1N1 influenza A virus infection[J]. *Cell Immunol*, 2019, 344:103949.
- [36] Liu T, Zhang M, Niu H, et al. Astragalus polysaccharide from Astragalus Melittin ameliorates inflammation via suppressing the activation of TLR-4/NF- $\kappa$ B p65 signal pathway and protects mice from CVB3-induced virus myocarditis[J]. *Int J Biol Macromol*, 2019, 126:179-186.
- [37] Fuse K, Chan G, Liu Y, et al. Myeloid differentiation factor-88 plays a crucial role in the pathogenesis of Coxsackievirus B3-induced myocarditis and influences type I interferon production[J]. *Circulation*, 2005, 112(15):2276-2285.
- [38] Baxan N, Papanikolaou A, Salles-Crawley I, et al. Characterization of acute TLR-7 agonist-induced hemorrhagic myocarditis in mice by multiparametric quantitative cardiac magnetic resonance imaging[J]. *Dis Model Mech*, 2019, 12(8):dmm040725.
- [39] Oka T, Hikoso S, Yamaguchi O, et al. Mitochondrial DNA that escapes from autophagy causes inflammation and heart failure[J]. *Nature*, 2012, 485(7397):251-255.
- [40] Becher PM, Hinrichs S, Fluschnik N, et al. Role of Toll-like receptors and interferon regulatory factors in different experimental heart failure models of diverse etiology:IRF7 as novel cardiovascular stress-inducible factor[J]. *PLoS One*, 2018, 13(3):e0193844.

收稿日期:2020-12-08

## 投稿须知

1. 投稿请作者根据系统提示填写完整个人信息(基金项目及编号、单位、地址、邮编、手机号码、E-mail、研究方向等)。
2. 稿件请用 word 格式文件上传,格式参照系统首页 2019 格式示例。
3. 文责自负,编辑部可对文稿作文字修改、删减或退请作者修改。投稿刊登后其版权归《心血管病学进展》编辑部。
4. 收到本刊回执 2 个月后未接到本刊录用通知,则稿件仍在审阅研究中,作者如须另投他刊,请先与本刊联系。请勿一稿多投及多稿一投。
5. 本刊已加入中国学术期刊光盘版及网络版。凡在本刊发表的论文将自然转载其中,如作者有异议,请投稿时声明,否则本刊将视为作者同意。

本刊编辑部