

## Toll 样受体 4 信号通路在心力衰竭中的应用价值

陈坤<sup>1</sup> 王聪颖<sup>1</sup> 孙鑫<sup>1</sup> 李少杰<sup>1</sup> 谷剑<sup>1,2</sup> 陈淑霞<sup>1,2</sup> 王立立<sup>2</sup>

(1. 河北北方学院研究生院, 河北 张家口 075000; 2. 河北省人民医院心血管内科, 河北 石家庄 050051)

**【摘要】**心力衰竭是全球发病率最高的疾病之一,在心力衰竭及其合并症的发生和发展过程中炎症机制起着至关重要的作用。大量研究表明 Toll 样受体 4 信号通路可通过介导不同的炎症因子,对心肌造成损害。因此近期发现 Toll 样受体 4 信号通路可用于预测心力衰竭及其合并症病情的严重程度及预后,同时也可作为许多新型抗心力衰竭药物的靶点,改善症状,使心力衰竭患者获益。现就 Toll 样受体 4 信号通路在心力衰竭中上述两方面的应用价值做一综述。

**【关键词】**Toll 样受体 4;心力衰竭;疾病预后;药物靶点;预测价值

**【DOI】**10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2024.05.013

## Application Value of Toll-Like Receptor 4 Signaling Pathway in Heart Failure

CHEN Kun<sup>1</sup>, WANG Congying<sup>1</sup>, SUN Xin<sup>1</sup>, LI Shaojie<sup>1</sup>, GU Jian<sup>1,2</sup>, CHEN Shuxia<sup>1,2</sup>, WANG Lili<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Hebei North College, Zhangjiakou 075000, Hebei, China; 2. Department of Cardiovascular Medicine, Hebei Provincial People's Hospital, Shijiazhuang 050051, Hebei, China)

**【Abstract】**Heart failure is one of the most prevalent diseases in the world, and inflammation plays a crucial role in the occurrence and development of heart failure and its comorbidities. A large number of studies have shown that the Toll-like receptor 4 signaling pathway can cause damage to the myocardium by mediating different inflammatory factors. Therefore, it has recently been found that the Toll-like receptor 4 signaling pathway can be used to predict the severity and prognosis of heart failure and its comorbidities, and at the same time, it can also be used as a target for many new anti-heart failure drugs to improve symptoms and benefit patients with heart failure. This article reviews the application value of the Toll-like receptor 4 signaling pathway in the above two aspects in heart failure.

**【Keywords】**Toll-like receptor 4; Heart failure; Disease prognosis; Drug target; Predicted value

心力衰竭(heart failure, HF)是多种心脏疾病的晚期,具有高住院率和高死亡率,2017 年全球估计有 6 430 万人患有 HF,预计其流行率将会提高,给全球卫生保健带来很大的负担<sup>[1]</sup>。因此能监测 HF 患者病情的进展及预后,并且通过治疗 HF 延长患者生存时间显得尤为重要,而 Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)信号通路体现了这一优势,现总结 TLR4 信号通路在 HF 中预测及药物靶点两方面的价值。

### 1 TLR4 的背景与信号传导

#### 1.1 TLR4 的背景与结构

TLR4 是第一个被发现的哺乳动物的 Toll 样受体,属于跨膜蛋白,是模式识别受体的一种,被各种配体激活:(1)病原体相关分子模式,包括细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)等;(2)由激活的巨噬细胞和脂肪组织释放的损伤相关分子模式,如热激蛋白(heat shock protein, HSP)60、HSP70 和高迁移率族蛋

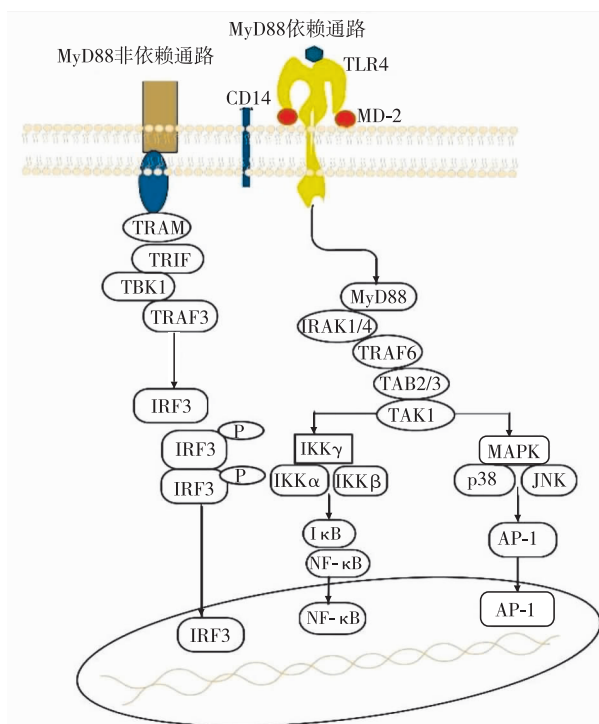
白 1<sup>[2]</sup>。

#### 1.2 TLR4 信号传导通路

TLR4 包含细胞内、跨膜和细胞外结构域。细胞内结构域,也称为 Toll 白细胞介素-1 受体(Toll-interleukin-1 receptor, TIR)结构域,在信号传导中起作用,细胞外结构域由富含亮氨酸的重复序列组成<sup>[3]</sup>。目前已鉴定出 4 种主要的含 TIR 结构域适配器:(1)髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88);(2) $\beta$  干扰素 TIR 结构域衔接蛋白(TIR domain-containing adaptor inducing interferon- $\beta$ , TRIF);(3)含 Toll 白细胞介素-1 受体域衔接蛋白(Toll interleukin-1 receptor domain contain adaptor protein, TIRAP);(4)TRIF 相关接头分子。不同于其他 Toll 样受体,TLR4 通过诱导适配器蛋白触发 MyD88 依赖和 TRIF 依赖两种信号通路,进而产生促炎细胞因子<sup>[4]</sup>,如图 1 所示。

基金项目:河北省重点研发计划项目(22377783D)

通信作者:陈淑霞, E-mail: shuxia.chen@126.com



注: TRAM, TRIF 相关接头分子; TBK1, TANK 结合激酶 1; TRAF, 肿瘤坏死因子受体相关因子; IRF, 干扰素调节因子; P, 磷酸基团; MD-2, 髓样分化因子-2; IRAK, 白细胞介素-1 受体相关激酶; TAB2/3, TAK1 结合蛋白 2/3, TAK1, 转化生长因子- $\beta$  激活激酶 1; IKK, NF- $\kappa$ B 抑制物激酶; I $\kappa$ B, 抑制性  $\kappa$ B 激酶; NF- $\kappa$ B, 核因子  $\kappa$ B; MAPK, 丝裂原激活的蛋白激酶; JNK, c-Jun 氨基端蛋白激酶; AP-1, 转录因子激活蛋白-1。

图 1 TLR4 的两种信号通路

### 1.2.1 MyD88 依赖通路

TLR4 信号通路将 MyD88 与丝裂原激活的蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 的激活联系在一起, 并表达了许多促炎细胞因子。越来越多的证据表明, LPS 和 CD14 是形成 TLR4/髓样分化因子-2 复合体的关键诱导物, 导致 MyD88 的激活, 进而相继激活白细胞介素-1 受体相关激酶 (interleukin-1 receptor-associated kinase, IRAK) 家族如 IRAK1 或 IRAK4、肿瘤坏死因子受体相关因子 6, 转化生长因子- $\beta$  激活激酶 1 (transforming growth factor- $\beta$ -activated kinase 1, TAK1) 和抑制性  $\kappa$ B 激酶 (inhibitor of nuclear factor- $\kappa$ B, I $\kappa$ B)。LPS 刺激 I $\kappa$ B 磷酸化进而促进 NF- $\kappa$ B 核转位, 促进白细胞介素 (interleukin, IL)-6、IL-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$  (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ ) 等促炎细胞因子的基因表达。除了 I $\kappa$ B 磷酸化外, MAPK 通路的组成部分, 包括信号调节激酶、c-Jun 氨基端蛋白激酶 (c-Jun N-terminal kinase, JNK) 和 p38, 也被 TAK1 激活, 产生炎症因子。除了 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 通路外, MyD88 还被证明调控其他通路, 如  $\text{Ca}^{2+}$ -钙调蛋白依赖性蛋白激酶

( $\text{Ca}^{2+}$ /calmodulin-dependent protein kinase, CaMK) 和磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路<sup>[5-6]</sup>。

### 1.2.2 MyD88 非依赖通路

MyD88 非依赖通路又称 MyD88 独立通路或 TRIF 依赖通路。多项研究表明, TRIF 相关接头分子定位于 CD14 富集的区域, CD14 在 TRIF 依赖通路中发挥重要作用。TRIF 过表达可激活两种非典型的酶: (1) NF- $\kappa$ B 抑制物激酶 (inhibitor of NF- $\kappa$ B kinases, IKK): TANK 结合激酶 1 和 IKK $\epsilon$ ; (2) 干扰素调节因子 (interferon regulatory factor, IRF) 3 和 IRF7。最后, IRF3 和 IRF7 诱导干扰素的表达, 导致炎症反应。此外, 与 MyD88 依赖通路相似, TRIF 依赖通路也诱导 NF- $\kappa$ B 的晚期激活, 产生促炎介质<sup>[7]</sup>。

## 2 TLR4 通路 & HF

HF 是一种复杂的临床综合征, 其特点是心脏结构和功能的损害, 导致左心室充盈或射血异常。TLR4 信号介导的先天性免疫和炎症反应对心脏的损伤至关重要。TLR4 在心肌细胞和血管内皮细胞中表达, 一旦被激活, TLR4 会触发一系列细胞信号, 最终激活 NF- $\kappa$ B, 从而导致相关促炎细胞因子的产生, 如 TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-6 和细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)。这些细胞因子的产生可作为正反馈进一步激活 NF- $\kappa$ B<sup>[8]</sup>, 最终导致心肌细胞死亡, 因此可将 TLR4 信号通路作为预测因子或药物作用靶点, 从而使 HF 患者获益。

### 2.1 TLR4 信号通路在 HF 及其合并症中的价值

#### 2.1.1 TLR4 信号通路可用于判断 HF 的严重程度及其预后

在慢性心力衰竭 (chronic heart failure, CHF) 患者的研究<sup>[9]</sup>中, 结果表明 TLR4、NF- $\kappa$ B 与 HF 严重程度呈正相关, 是其影响因素。在另一个研究<sup>[10]</sup>中也证实了这一观点并有了更多发现, 在 CHF 组中 TLR4、MyD88 和 NF- $\kappa$ B mRNA 的表达及左心室舒张末期容积均高于对照组, 患者按纽约心功能分级进行评估后发现与上述 4 种指标的表达呈正相关, 发生不良心血管事件的患者 4 种指标的表达高于未发生的患者, 且 ROC 曲线显示当 TLR4、MyD88 和 NF- $\kappa$ B 三者联合诊断时其 ROC 曲线下面积、敏感度和特异度均高于单独指标诊断价值, 表明 TLR4 信号通路对 CHF 患者病情的发展及预后有重要的意义。

#### 2.1.2 TLR4 信号通路在 HF 合并症中的意义

TLR4 信号通路在 HF 合并症中也有作用, 上呼吸道感染是 HF 病情加重的重要诱因, 在 2023 年发布的试验<sup>[11]</sup>中表明上呼吸道感染伴急性心力衰竭 (acute heart failure, AHF) 患者高迁移率族蛋白 1 和 TLR4 水

平上调,与心肺功能有显著相关性,对于 AHF 患者病情的监测与控制有重要的临床意义。不仅是在 AHF 患者中,在 CHF 患者中也有相关发现,同年研究<sup>[12]</sup>发现降钙素原、TLR4、N 末端脑钠肽前体和丙二醛是 CHF 合并社区获得性肺炎的危险因素,TLR4 的表达与降钙素原、N 末端脑钠肽前体和丙二醛呈正相关,对评估 CHF 患者合并社区获得性肺炎疾病严重程度具有一定临床价值。

## 2.2 TLR4 信号通路可作为抗 HF 药物的作用靶点

HF 是由于心脏结构和/或功能异常导致的一种异质性、多因素、进行性综合征,可引起心肌功能障碍、循环功能不全和多器官淤血。由于其高患病率、住院率和死亡率以及高昂的医疗费用,成为主要的全球健康问题<sup>[13]</sup>,因此改善 HF 症状,延缓 HF 恶化至关重要。除之前基础药物以外,近年来随着研究的不断深入,一些新型药物也在不断出现及应用,如钠-葡萄糖共转运蛋白 2 抑制剂(sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, SGLT2i)、血管紧张素受体脑啡肽酶抑制剂(angiotensin receptor neprilysin inhibitor, ARNI)、胰高血糖素样肽-1 受体(glucagon-like peptide-1 receptor, GLP-1R)激动剂和二肽基肽酶-4(dipeptidyl peptidase-4, DPP-4)抑制剂,这些药物可将 TLR4 信号通路作为靶点,在 HF 治疗中发挥作用。

### 2.2.1 SGLT2i

从目前可获得的证据来看,炎症和氧化应激似乎在各种病因的 HF 发生和发展中起作用<sup>[14]</sup>,SGLT2i 可通过抑制炎症对心脏起到保护作用。NOD 样受体热蛋白结构域相关蛋白 3(NOD-like receptor thermal protein domain associated protein 3, NLRP3)炎症小体是 TLR4 信号通路中的炎症因子<sup>[15]</sup>。Byrne 等<sup>[16]</sup>构建了射血分数降低的心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)和射血分数保留的心力衰竭两种小鼠模型,取小鼠的心脏组织,测量 NLRP3、胱天蛋白酶-1 和 TNF- $\alpha$  的转录水平,在经恩格列净处理的 HFrEF 小鼠中 NLRP3 炎症小体表达水平降低。除此之外,AMP 活化蛋白激酶(AMP-activated protein kinase, AMPK)也在 TLR4 信号通路中被发现<sup>[17]</sup>。Koyani 等<sup>[18]</sup>进行心肌细胞培养、小鼠模型构建,结果表明:恩格列净可刺激心肌细胞 AMPK 的磷酸化,抑制 TNF- $\alpha$  及肌酸激酶同工酶表达,对心肌细胞有保护作用。除此之外,SGLT2i 也可抑制 TLR4 通路中的 CaMK 发挥作用,Mustroph 等<sup>[19]</sup>分别取终末期 HF 患者及 HF 小鼠中的心肌细胞测定 CaMK 活性,结果表明 CaMK 活性显著降低。以上研究均表明 TLR4 信号通路可作为 SGLT2i 的作用靶点发挥心脏保护作用。

### 2.2.2 ARNI

沙库巴曲缬沙坦(LCZ696)是一种新型化合物,它是临床开发中的首创 ARNI。沙库巴曲缬沙坦在 HF 和高血压实验中有显著的益处<sup>[20]</sup>。一项研究<sup>[21]</sup>表明 SD 大鼠心肌梗死后第 1 天 NLRP3、IL-1 $\beta$  和 IL-18 水平显著增加,而沙库巴曲缬沙坦有效降低了这些炎症因子在血清中的相对水平,提示其可改善心肌梗死引起的心肌损伤,抑制炎症反应。此研究还发现 TAK1 的蛋白和 mRNA 水平以及 JNK 的磷酸化从心肌梗死后第 1 天开始上调,沙库巴曲缬沙坦抑制了 TAK1/JNK 通路中关键蛋白的表达。Bunsawat 等<sup>[22]</sup>招募了 11 例纽约心功能分级 II ~ III 级的 HFrEF 患者,结果显示沙库巴曲缬沙坦改善了患者的血管功能和 6 分钟步行距离,外周血中 TNF- $\alpha$  和 IL-18 显著减少。

### 2.2.3 GLP-1R 激动剂和 DPP-4 抑制剂

糖尿病是 HF 发生的关键且独立的危险因素,在诊断为 HF 的患者中,糖尿病是一个强有力的不良预后因素。HF 也是糖尿病患者住院的主要原因。糖尿病与无症状左心室收缩和舒张功能障碍的发生率较高有关。这也是临床上 HF 发展较快的原因<sup>[14]</sup>,GLP-1R 激动剂和 DPP-4 抑制剂都是新型降血糖药,经证实具有心血管益处,一些体外研究<sup>[23-26]</sup>发现 GLP-1R 激动剂(杜拉鲁肽、艾赛那肽和利拉鲁肽)可通过激活 AMPK 通路,抑制 NLRP3、IL-1 $\beta$ 、IL-18 等炎症因子及 NF- $\kappa$ B 信号通路对心肌起到保护作用,而 DPP-4 抑制剂(曲格列汀)可减少细胞中的 ICAM-1、血管细胞黏附分子-1 和转录因子激活蛋白-1 的产生以及抑制 NF- $\kappa$ B 通路的参与,起到保护作用。在动物模型<sup>[27]</sup>中也有发现,对大鼠心肌免疫组染色显示,利拉鲁肽减弱羧甲基赖氨酸、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶 2、ICAM-1 和血管细胞黏附分子-1 炎症因子在心脏微脉管系统中的积累,为 HF 的治疗提供了新的方向。

除了上述药物外,还有许多中药如根皮素、姜黄素也能通过抑制 TLR4 信号通路发挥作用,从而改善 HF 患者的预后,延缓疾病进程。

## 3 小结

HF 是各种心血管疾病的终末阶段,合并其他疾病会加重病情,而 TLR4 信号通路在其中发挥着重要的作用,已有许多学者通过细胞培养、动物模型及临床试验来检测 HF 及其合并症中 TLR4 信号通路不同分子的表达量及分析其相关性,进而对疾病进行预测并将通路中的炎症因子作为药物靶点来阻碍疾病的进程,从而改善 HF 患者的症状及预后。TLR4 信号通路在 HF 中还有很多应用价值有待研究,以期为 HF 的预测、防治,新的药物的开发等科学研究带来新的思路和突破。

## 参 考 文 献

- [1] Savarese G, Becher PM, Lund LH, et al. Global burden of heart failure: a comprehensive and updated review of epidemiology [J]. *Cardiovasc Res*, 2023, 118(17):3272-3287.
- [2] 李晓洁, 许泽鹏, 黄玉婷, 等. Toll 样受体 4 信号通路在糖尿病视网膜病变中的研究进展 [J]. *中国中医眼科杂志*, 2023, 33(1):73-79.
- [3] Deguchi A, Maru Y. Inflammation-associated premetastatic niche formation [J]. *Inflamm Regen*, 2022, 42(1):22.
- [4] Zhang S, Chen F, Zhai F, et al. Role of HMGB1/TLR4 and IL-1 $\beta$ /IL-1R1 signaling pathways in epilepsy [J]. *Front Neurol*, 2022, 13:904225.
- [5] Sumneang N, Apaijai N, Chattipakorn SC, et al. Myeloid differentiation factor 2 in the heart: bench to bedside evidence for potential clinical benefits? [J]. *Pharmacol Res*, 2021, 163:105239.
- [6] Ciesielska A, Matyjek M, Kwiatkowska K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(4):1233-1261.
- [7] Xiao Z, Kong B, Yang H, et al. Key player in cardiac hypertrophy, emphasizing the role of Toll-like receptor 4 [J]. *Front Cardiovasc Med*, 2020, 7:579036.
- [8] Zhang Y, Liang X, Bao X, et al. Toll-like receptor 4 (TLR4) inhibitors: current research and prospective [J]. *Eur J Med Chem*, 2022, 235:114291.
- [9] 梁魏昉. 心力衰竭病人 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路、vWF、D-二聚体水平变化及其与心力衰竭程度、LVEF 的相关性分析 [J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2022, 20(5):887-892.
- [10] 文仙仙, 张娜, 王兴兴, 等. Toll 样受体 4 信号通路对慢性心力衰竭患者心血管事件的预测 [J]. *心肺血管病杂志*, 2023, 42(6):547-552.
- [11] 章敬玉, 李志华, 陈健. 上呼吸道感染伴急性心力衰竭患者外周血 HMGB1 和 TLR4 水平与心脏功能的关系 [J]. *热带医学杂志*, 2023, 23(7):964-968.
- [12] 王国玉, 王淼, 李彤, 等. 慢性心力衰竭合并社区获得性肺炎患者血清 TLR4 表达及与 PCT、NT-proBNP、氧化应激指标的相关性分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(7):60-65.
- [13] Tamargo J, Caballero R, Delpon E. New drugs in preclinical and early stage clinical development in the treatment of heart failure [J]. *Expert Opin Investig Drugs*, 2019, 28(1):51-71.
- [14] Dutka M, Bobinski R, Ulman-Wlodarz I, et al. Sodium glucose cotransporter 2 inhibitors: mechanisms of action in heart failure [J]. *Heart Fail Rev*, 2021, 26(3):603-622.
- [15] Yang J, Wise L, Fukuchi KI. TLR4 cross-talk with NLRP3 inflammasome and complement signaling pathways in Alzheimer's disease [J]. *Front Immunol*, 2020, 11:724.
- [16] Byrne NJ, Matsumura N, Maayah ZH, et al. Empagliflozin blunts worsening cardiac dysfunction associated with reduced NLRP3 (nucleotide-binding domain-like receptor protein 3) inflammasome activation in heart failure [J]. *Circ Heart Fail*, 2020, 13(1):e6277.
- [17] Eiringhaus J, Wünsche CM, Tirilomis P, et al. Sacubitrilat reduces pro-arrhythmogenic sarcoplasmic reticulum  $Ca^{2+}$  leak in human ventricular cardiomyocytes of patients with end-stage heart failure [J]. *ESC Heart Fail*, 2020, 7(5):2992-3002.
- [18] Koyani CN, Plastira I, Sourij H, et al. Empagliflozin protects heart from inflammation and energy depletion via AMPK activation [J]. *Pharmacol Res*, 2020, 158:104870.
- [19] Mustroph J, Wagemann O, Lucht CM, et al. Empagliflozin reduces Ca/calmodulin-dependent kinase II activity in isolated ventricular cardiomyocytes [J]. *ESC Heart Fail*, 2018, 5(4):642-648.
- [20] Kang H, Zhang J, Zhang X, et al. Effects of sacubitril/valsartan in patients with heart failure and chronic kidney disease: a meta-analysis [J]. *Eur J Pharmacol*, 2020, 884:173444.
- [21] Shen J, Fan Z, Sun G, et al. Sacubitril/valsartan (LCZ696) reduces myocardial injury following myocardial infarction by inhibiting NLRP3-induced pyroptosis via the TAK1/JNK signaling pathway [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 24(3):676.
- [22] Bunsawat K, Ratchford SM, Alpenglou JK, et al. Sacubitril-valsartan improves conduit vessel function and functional capacity and reduces inflammation in heart failure with reduced ejection fraction [J]. *J Appl Physiol (1985)*, 2021, 130(1):256-268.
- [23] Luo X, Hu Y, He S, et al. Dulaglutide inhibits high glucose-induced endothelial dysfunction and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2019, 671:203-209.
- [24] Fu Z, Mui D, Zhu H, et al. Exenatide inhibits NF- $\kappa$ B and attenuates ER stress in diabetic cardiomyocyte models [J]. *Aging (Albany NY)*, 2020, 12(9):8640-8651.
- [25] Ma G, Liu Y, Wang Y, et al. Liraglutide reduces hyperglycemia-induced cardiomyocyte death through activating glucagon-like peptide 1 receptor and targeting AMPK pathway [J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2020, 40(2):133-140.
- [26] Meng J, Zhang W, Wang C, et al. The dipeptidyl peptidase (DPP)-4 inhibitor trelagliptin inhibits IL-1 $\beta$ -induced endothelial inflammation and monocytes attachment [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 89(Pt B):106996.
- [27] Baylan U, Korn A, Emmens RW, et al. Liraglutide treatment attenuates inflammation markers in the cardiac, cerebral and renal microvasculature in streptozotocin-induced diabetic rats [J]. *Eur J Clin Invest*, 2022, 52(9):e13807.

收稿日期:2023-09-07