

本文引用: 胡楚婷, 宋煜, 王琳. TLR4 参与急性心肌梗死及其治疗的研究进展[J]. 中国动脉硬化杂志, 2024, 32(8): 705-711. DOI: 10.20039/j.cnki.1007-3949.2024.08.009.

[文章编号] 1007-3949(2024)32-08-0705-07

· 文献综述 ·

## TLR4 参与急性心肌梗死及其治疗的研究进展

胡楚婷<sup>1,2</sup>, 宋煜<sup>2</sup>, 王琳<sup>1,2</sup>

华中科技大学同济医学院附属协和医院 1. 检验科, 2. 组织工程与再生医学研究中心, 湖北省武汉市 430022

[摘要] 急性心肌梗死(AMI)是一种由冠状动脉持续阻塞引起的严重疾病,对人民健康造成了巨大威胁。近年来,Toll 样受体 4(TLR4)作为一种重要的模式识别受体被广泛研究,研究人员发现 TLR4 在 AMI 中起着重要的作用。该文介绍了 TLR4 调控 AMI 发展和预后的最新进展,并总结了近年来利用临床药物、TLR4 抑制剂、间充质干细胞和天然生物活性分子靶向 TLR4 的治疗方法,为解决 AMI 引起的心肌损伤和改善预后提供了有益的启示。

[关键词] 急性心肌梗死; Toll 样受体 4; 炎症

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

### Research progress of TLR4 in acute myocardial infarction and its treatment

HU Chuting<sup>1,2</sup>, SONG Yu<sup>2</sup>, WANG Lin<sup>1,2</sup>

1. Department of Laboratory Medicine, 2. Research Center of Tissue Engineering and Regenerative Medicine, Union Hospital Affiliated to Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan, Hubei 430022, China

[ABSTRACT] Acute myocardial infarction (AMI) is a severe disease caused by the persistent coronary artery obstruction, posing a great threat to people's health. In recent years, Toll-like receptor 4 (TLR4), an important pattern recognition receptor, has been widely studied and found to play a crucial role in AMI. This review introduces the recent progress of TLR4 in regulating the progression and prognosis of AMI, and summarizes recent TLR4-targeted therapies using clinical drugs, TLR4 inhibitors, mesenchymal stem cells, and natural bioactive molecules, providing valuable insights for addressing myocardial damage caused by AMI and improving prognosis.

[KEY WORDS] acute myocardial infarction; Toll-like receptor 4; inflammation

急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)是由冠状动脉持续性缺血缺氧引起的急性心肌坏死。据 2022 年统计数据显示,我国每年突发 AMI 的患者约 100 万人,死亡率超过三成,与往年相比呈总体上升趋势<sup>[1]</sup>,AMI 已成为威胁人民群众生命安全的重大疾病。此外,部分患者在治疗后仍承受着不良预后,包括心室重构和心衰的风险。Toll 样受体 4(Toll-like receptor 4, TLR4)的表达水平与 AMI 的发病风险显著相关,有望成为 AMI 新的治疗靶点。本文就近年来 TLR4 在 AMI 及其治疗中的研究进展进行综述。

### 1 TLR4 与 AMI

Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)家族是一类 I 型跨膜糖蛋白,是机体抵御损伤的第一道屏障。作为一种重要的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR),TLR 可以被心肌损伤后心肌组织中释放的胞内组分如热休克蛋白和细胞外基质分解产物包括透明质酸片段、纤维蛋白原等激活。迄今为止,已在人体中鉴定出 10 个 TLR 家族成员,其中 TLR2/3/4/5/9 都与心肌梗死损伤有关<sup>[2]</sup>。TLR4 是哺乳动物中第一个被鉴定的 TLR 家族成员,通过胞外区识别病原体相关分子模式或损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)后被

[收稿日期] 2024-01-24

[修回日期] 2024-02-04

[基金项目] 国家自然科学基金青年基金项目(81901904)

[作者简介] 胡楚婷,硕士研究生,研究方向为受损心肌的组织工程学修复,E-mail:huchuting06@163.com。王琳,博士,教授,研究方向为再生医学、创伤修复、医学检验与免疫,E-mail:lin\_wang@hust.edu.cn。

激活,随后其胞内 TIR 受体结构域通过髓样分化蛋白 88(myeloid differentiation protein 88, MyD88) 依赖途径或由诱导  $\beta$  干扰素的 TIR 结构域衔接蛋白(TIR-domain-containing adaptor inducing interferon- $\beta$ , TRIF) 介导的 MyD88 非依赖途径促进下游衔接蛋白募集,核因子  $\kappa$ B(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 发生核转位,最终导致促炎细胞因子分泌增多和  $\beta$  干扰素表达上调,引发炎症反应。

研究表明梗死心肌中 TLR4 的表达水平与心肌梗死面积显著相关<sup>[3]</sup>。一项包含 103 名 AMI 患者的研究显示,外周血中的 TLR4 水平是 AMI 损伤的一个独立有效的生物标志物和预测因子,与不良临床结局密切相关,可作为临床疗效的评价指标<sup>[4]</sup>。对处于不同分期的 AMI 患者血液中的差异基因表达谱进行基因富集分析,对随着病程上调的基因进行蛋白质互作网络分析,发现 TLR4 是其中的枢纽分子<sup>[5]</sup>。因此,TLR4 与 AMI 的发展及预后都密切相关(图 1),深入探讨它们之间的关系将有利于后续对新型有效治疗手段的探索。

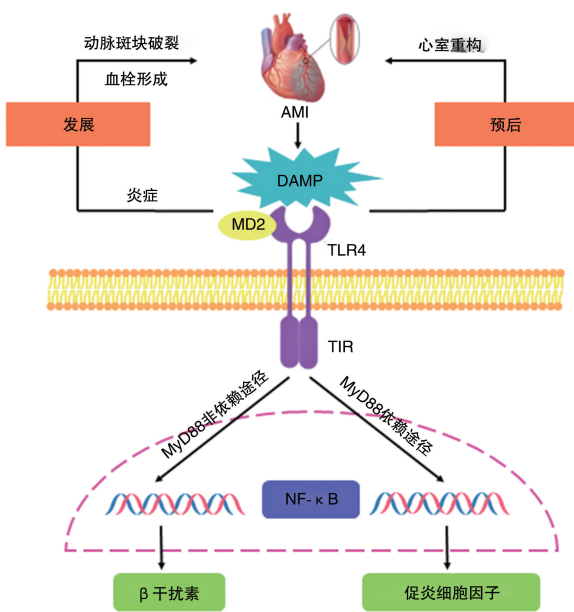


图 1. TLR4 参与 AMI 的发展和预后

Figure 1. TLR4 involved in the development and prognosis of AMI

## 2 TLR4 参与 AMI 的机制

### 2.1 动脉斑块破裂与血栓形成

AMI 的最主要成因是冠状动脉闭塞导致的心肌缺血,血小板在破裂斑块表面聚集和活化而形成的血栓被认为是造成动脉闭塞的关键因素<sup>[6]</sup>。

TLR4 在正常动脉壁中表达水平较低,但在 AMI 患者斑块局部和斑块破裂部位中表达升高<sup>[7]</sup>。在斑块破裂部位,单核细胞中的 TLR4 表达上调,其中 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup> 细胞亚群与冠状动脉斑块破裂的稳定性有关,在斑块中的比例明显升高,增加了斑块破裂的风险<sup>[8-9]</sup>,提示这类特定的单核细胞亚群参与了冠状动脉斑块破裂的过程。AMI 患者体内血小板上的 TLR4 也过度活化,体内同浓度的脂多糖在体外呈剂量依赖性地激活血小板,而 TLR4 抑制剂则减弱了这一作用,提示循环中的脂多糖可能参与其中<sup>[10]</sup>。有研究表明 ST 段抬高型 AMI 患者的肠道通透性增强可导致肠道微生物产生的脂多糖易位并聚集到冠状动脉血栓中,高水平的脂多糖也可能通过与白细胞 TLR4 作用激活白细胞组织蛋白酶 G,进而激活血小板,在斑块破裂处放大血小板聚集效应,加重血管闭塞,注射 TLR4 抑制剂则降低了小鼠体内血栓形成的进展<sup>[11]</sup>。此外,氧化型低密度脂蛋白(oxidized low density lipoprotein, ox-LDL) 是 AMI 的一个重要危险指标<sup>[3]</sup>,其与  $\beta$ 2 糖蛋白 I/抗  $\beta$ 2 糖蛋白 I 抗体形成复合物后可激活 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路,诱导单核细胞释放单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1),促进中性粒细胞释放白细胞介素 1 $\beta$ (interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ ) 和高迁移率族蛋白盒 1(high mobility group protein box 1, HMGB1),这些细胞因子均能促进血栓形成<sup>[12-13]</sup>;抑制 ox-LDL/TLR4/NF- $\kappa$ B 通路除了减少这些细胞因子的产生<sup>[14]</sup>,还可显著降低基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9) 的表达,从而阻止斑块破裂<sup>[15]</sup>。

### 2.2 炎症

AMI 的发生伴随着心肌细胞损伤和大量 DAMP 的释放,继而引发包括 TLR4 在内的特异性 PRR 的显著激活以及急性期反应物和炎症相关因子的产生增加,这些因子将骨髓和脾脏中的白细胞(中性粒细胞、单核细胞/巨噬细胞)招募到损伤部位,参与炎症的发生和发展。适度的炎症有助于清除死亡的细胞和碎片,限制梗死范围进一步扩大,为心肌修复奠定基础,但过度或慢性心肌炎症会加剧心肌损伤,导致不良的心室重构。DAMP 主要通过细胞外囊泡释放到胞外,细胞外囊泡的分泌量随着心脏炎症的加重而增多<sup>[16]</sup>。这些炎性囊泡能够通过 TLR4/NF- $\kappa$ B 轴诱导心肌细胞的细胞毒性效应,引发心肌梗死大鼠的心功能障碍<sup>[17]</sup>,而敲除 TLR4 可以降低 AMI 小鼠梗死区的炎症水平<sup>[18]</sup>。

中性粒细胞是 AMI 发生后最早被招募到梗死

区的先天免疫细胞,其数量与 AMI 发病几率<sup>[19]</sup>及 AMI 患者的不良临床结局正相关<sup>[20]</sup>。因此,抑制中性粒细胞持续发挥作用对缓解炎症和减轻梗死后的组织损伤至关重要。中性粒细胞聚集到梗死区后释放钙结合蛋白 S100A8 和 S100A9 并与 TLR4 结合启动 S100A8/S100A9/NOD 样受体蛋白 3 (NOD-like receptor protein 3, NLRP3)/IL-1 $\beta$  炎症反应信号轴,正反馈促进骨髓产生更多中性粒细胞,加重心功能损伤<sup>[20]</sup>,S100A8/S100A9 的高表达也与 AMI 患者不良心血管事件的发生有关<sup>[21]</sup>。

AMI 后 2~3 天外周单核细胞增多,这种现象与 AMI 后的全身炎症反应有关。AMI 患者循环单核细胞中的 TLR4 及其下游信号分子表达上调参与了心肌缺血损伤后的炎症反应<sup>[2]</sup>。位于梗死区的 CD14<sup>+</sup>CD16<sup>+</sup>单核细胞表达更高水平的 TLR4,提示这类细胞可能是参与梗死后心肌损伤的主要单核细胞<sup>[22]</sup>。AMI 后一周内梗死区的巨噬细胞数量增多,成为浸润梗死区的主要细胞,它们同样能识别受损心肌细胞释放的 DAMP,进而引发炎症反应<sup>[23]</sup>。巨噬细胞膜上表达的 TAM 受体酪氨酸激酶家族成员蛋白(Tyro3、AXL 和 MerTK)在组织受损时被激活,介导凋亡细胞的清除并促进炎症因子的产生。研究表明,DAMP 可以上调巨噬细胞 AXL 的表达,AXL 和 TLR4 之间的密切作用可以增强促炎因子 IL-1 $\beta$  的分泌和巨噬细胞的代谢重编程,增加以糖酵解为主的促炎型巨噬细胞数量,进一步促进受损心脏的炎症反应,阻碍心肌修复,这使 AXL 成为了抑制梗死心肌区炎症的有效靶点<sup>[24]</sup>。

### 3 TLR4 参与 AMI 的预后

AMI 后通常会发生心室重构,这是一个慢性过程,会导致心肌肥厚、纤维化、心室扩大和心功能不全,最终发展为心力衰竭。循环 TLR4 水平的升高与老年患者冠状动脉支架植入术后复发性心肌梗死相关<sup>[25]</sup>;相较于未发生房颤的 AMI 患者,新发房颤患者的外周血单核细胞上 TLR4 和下游信号蛋白表达水平也更高<sup>[26]</sup>。有研究表明敲除 TLR4 可以降低左心室重构程度并改善心肌收缩功能<sup>[18]</sup>。这些都说明 TLR4 在 AMI 的预后中也扮演着重要角色。

心肌梗死面积和左心室重构不良是影响 AMI 预后的两个重要因素。心室重构程度与心肌梗死面积显著相关,有研究表明 TLR4 主要通过诱导巨噬细胞向梗死心肌募集、炎性细胞因子产生、基质

降解、心肌细胞肥大这四条途径介导 AMI 后的不良心室重构和功能障碍,敲除 TLR4 能够减轻心肌纤维化和心肌肥大,减少梗死面积,改善左心室重构程度和心室功能,并提高心肌梗死小鼠存活率<sup>[18]</sup>。AMI 后心脏成纤维细胞受到刺激分化为肌成纤维细胞,参与伤口愈合和心肌重建,然而肌成纤维细胞的持续作用会导致心肌纤维化和瘢痕的形成<sup>[27]</sup>,TLR4 可通过增强成纤维细胞自噬促进其向肌成纤维细胞分化,成纤维细胞 TLR4 的敲除可降低肌成纤维细胞标志物  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin, $\alpha$ -SMA)的表达,从而减少细胞外基质沉积,抑制小鼠心肌组织纤维化<sup>[28]</sup>。

## 4 靶向 TLR4 的 AMI 治疗方法

鉴于 TLR4 在 AMI 的进展和预后中都扮演着重要的角色,研究人员开发了一系列针对 TLR4 的治疗方法(表 1),为 AMI 患者的治疗提供参考依据。

### 4.1 临床药物治疗

Ding 等<sup>[29]</sup>报道 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路参与了心肌细胞凋亡。培哚普利是一种高血压治疗药物,可通过抑制 AMI 引发的 TLR4 和 NF- $\kappa$ B 过度表达减少心肌细胞凋亡<sup>[30]</sup>。尼可地尔是首个用于临床的 ATP 敏感钾离子通道开放剂,能显著降低心血管事件的发生风险,大鼠提前服用尼可地尔可通过抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路来减少 AMI 诱导的心肌细胞焦亡<sup>[31]</sup>和经皮冠状动脉介入治疗后冠状动脉微栓塞诱导的心肌损伤和炎症<sup>[32]</sup>。替格瑞洛是一种血小板聚集抑制剂,可以减少血栓性心血管疾病的发生,通过下调 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路改善 AMI 患者的临床疗效<sup>[33]</sup>。另外,一些中药如活心丸<sup>[34]</sup>、益心化浊方<sup>[35]</sup>、益气活血药<sup>[36]</sup>、芪苈强心胶囊<sup>[37]</sup>等都能通过抑制 TLR4 相关的炎症通路来缓解 AMI 导致的心肌损伤,促进心功能恢复<sup>[38]</sup>。

### 4.2 TLR4 抑制剂治疗

TAK-242 是一种公认有效的 TLR4 抑制剂,通过与 TLR4 的胞内结构域结合,抑制其与连接蛋白 MyD88 和 TRIF 的结合以及下游通路的激活,静脉输注负载 TAK-242 的纳米颗粒可减少心肌损伤后单核/巨噬细胞向心脏的募集,降低炎症损伤程度和梗死面积<sup>[2]</sup>。

新开发的人 TLR4 拮抗剂 ApTOLL 是一种可特异性结合 TLR4 的核酸适配体,具有高稳定性 G 四聚体结构<sup>[39]</sup>,I 期临床试验结果显示了良好的安全

性和充分的药代动力学特征<sup>[40]</sup>,其良好的抑炎作用和心功能保护作用在猪的 AMI 模型中得到了验证<sup>[41]</sup>。另一种适配体 4FT 也被开发出来用于特异性拮抗 TLR4,可显著减轻梗死后的炎性细胞浸润,改善大鼠心肌损伤,促进心功能恢复<sup>[42]</sup>。

髓样分化蛋白 1 (myeloid differentiation protein 1, MyD1) 是人类心脏中的一个 TLR4 负调控因子, MyD1 基因敲除小鼠心肌梗死造模后,由 AMI 引起的一系列不良病理生理症状进一步加重,表现为 TLR4/钙调素依赖性蛋白激酶 II 通路蛋白表达上调,梗死面积扩大和炎症纤维化水平加重<sup>[43]</sup>,因此上调 MyD1 表达可能有利于抑制 TLR4 介导的 AMI 心肌损伤。

#### 4.3 间充质干细胞移植

间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSC) 是广泛存在于骨髓、脂肪及胎盘等组织的一种多能干细胞,保留着自我更新和多向分化能力,具有强大的组织再生潜能。在 AMI 中, MSC 发挥着增强血管生成、调节炎症反应、减少梗死面积、改善心功能等多重作用<sup>[44]</sup>,因此, MSC 移植将会是一个十分有效的 AMI 治疗策略。有研究发现 MSC 移植可减少心脏中 TLR4 以及炎症标志物、凋亡标志物的表达<sup>[45]</sup>。使用基因编辑技术敲除 MSC 中的 TLR4 基因可降低其分泌的促炎因子和促纤维化因子水平,向 AMI 小鼠体内移植这种基因编辑过的 MSC 可以降低 AMI 的严重程度和心室的扩张指数,有利于减

轻左心室不良重构,小鼠的存活率较移植未经基因编辑 MSC 的小鼠也有所改善<sup>[46]</sup>。MSC 主要通过旁分泌免疫调节因子、营养因子和趋化因子作用于周围细胞<sup>[47]</sup>,发挥对缺血心肌的保护作用。研究发现 MSC 分泌的外泌体中存在大量的 miR-182,可通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/PI3K/Akt 通路调节巨噬细胞向 M2 表型分化,降低炎症水平和梗死带来的损伤<sup>[48]</sup>。以上证据提示靶向 MSC 中的 TLR4 可以提高 MSC 治疗的有效性。

#### 4.4 天然生物活性物质

诺卡酮和  $\beta$ -石竹烯是分别从葡萄柚和丁香叶油中提取的倍半萜类化合物,具有抗氧化活性,可下调 AMI 大鼠中 TLR4/NF- $\kappa$ B/丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路相关蛋白的表达,降低炎症水平,减少心肌细胞凋亡<sup>[49-50]</sup>。丹参酮 II A 是一种从丹参中提取出的菲醌化合物,具有抗菌消炎的作用,在 AMI 大鼠中可通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路减轻心肌细胞焦亡、改善心功能和心脏重构<sup>[51]</sup>。五味子酯甲是一种提取于五味子的木脂素,具有抗癌抗炎的功效,同时还能通过抑制 TLR4/MAPK/NF- $\kappa$ B 通路来减少 AMI 大鼠的梗死面积和炎症水平<sup>[52]</sup>。秋水仙碱对缺血性心血管事件的保护作用也逐渐被人们所关注,静脉注射搭载秋水仙碱的纳米颗粒可通过抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路显著缓解 AMI 大鼠的炎症和纤维化水平,减少梗死面积<sup>[53]</sup>。

表 1. 靶向 TLR4 的 AMI 治疗方法  
Table 1. TLR4-targeting therapy for AMI

治疗方法	具体策略	治疗 AMI 的机制	文献来源
临床药物治疗	培哚普利	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路,减少心肌细胞凋亡	[30]
	尼可地尔	抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路,减少心肌细胞焦亡	[31]
		抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路,减轻心肌炎症	[32]
	替格瑞洛	抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 通路,促进心功能恢复	[33]
	活心丸	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路,减轻心肌炎症	[34]
	益心化浊方	抑制 TLR4/Treg 通路,抑制过度免疫反应,减轻心肌炎症	[35]
	益气活血药	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路,减轻心肌炎症	[36]
	芪苈强心胶囊	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路,减轻心肌炎症	[37]
TLR4 抑制剂治疗	TAK-242	特异性结合 TLR4,阻断下游信号传导,减轻单核细胞介导的炎症	[2]
	ApTOLL	特异性结合 TLR4,阻断下游炎症信号传导,抑制心肌纤维化	[41]
	4FT	特异性结合 TLR4,阻断下游炎症信号传导	[42]
MSC 移植	MSC	分泌含 miR-182 的外泌体,抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/PI3K/Akt 通路,促进巨噬细胞向 M2 表型分化	[48]

续表

治疗方法	具体策略	治疗 AMI 的机制	文献来源
天然生物活性物质	诺卡酮	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/MAPK 通路,减轻心肌炎症和纤维化,减少心肌细胞凋亡	[49]
	$\beta$ -石竹烯	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/MAPK 通路,减轻心肌炎症	[50]
	丹参酮 IIA	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B 通路,减少心肌细胞焦亡	[51]
	五味子酯甲	抑制 TLR4/MAPK/NF- $\kappa$ B 通路,减轻心肌炎症	[52]
	秋水仙碱	抑制 TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 通路,减轻心肌炎症和纤维化水平	[53]

## 5 展 望

越来越多的临床和实验证据都支持 TLR4 和 AMI 之间存在着紧密联系,且炎症与斑块破裂和血栓形成之间也有着相通之处<sup>[54]</sup>,这就使靶向 TLR4 的 AMI 治疗方法成为了一个十分有前景的策略。但仍需注意以下几点:(1)虽然 TLR4 推动了 AMI 后炎症的进展,但是梗死发生后一定水平的免疫炎症是组织修复所必需的,那么如何将 TLR4 的效应限制在一定范围内?(2)TLR4 在 AMI 患者术后发挥着重要的免疫防御作用,抑制 TLR4 是否会大大影响其术后抗感染作用?(3)研究发现将 TLR4 介导的激活信号从以 NF- $\kappa$ B 通路为主转移到以 PI3K/Akt 信号通路为主也可能发挥心肌保护作用<sup>[55]</sup>,是否能以此为突破口将 TLR4 在 AMI 中扮演的消极角色逆转为积极角色?(4)目前有关 TLR4 参与 AMI 的机制以及相关治疗方法的研究主要聚焦于炎症方面,TLR4 与 AMI 的其他病理过程如代偿性血管生成和能量代谢等之间的关系研究尚浅,相应分子机制仍需进一步探索。针对以上问题的深入研究将有助于对 AMI 的预防和治疗。

### [参考文献]

- [1] 《中国心血管健康与疾病报告 2022》编写组. 《中国心血管健康与疾病报告 2022》要点解读[J]. 中国心血管杂志, 2023, 28(4): 297-312.  
Writing Committee of the Report on Cardiovascular Health and Diseases in China. Interpretation of report on cardiovascular health and diseases in China 2022[J]. Chin J Cardiovasc Med, 2023, 28(4): 297-312.
- [2] FUJIWARA M, MATOBA T, KOGA J I, et al. Nanoparticle incorporating Toll-like receptor 4 inhibitor attenuates myocardial ischaemia-reperfusion injury by inhibiting monocyte-mediated inflammation in mice [J]. Cardiovasc Res, 2019, 115(7): 1244-1255.
- [3] KHORRAMI A, ZIAEE M, RAMESHRAD M, et al. Oxidized cholesterol exacerbates Toll-like receptor 4 expression and activity in the hearts of rats with myocardial infarction [J]. J Cardiovasc Thorac Res, 2020, 12(1): 43-50.
- [4] 胡伟, 王国兵, 胡孝彬, 等. 急性心肌梗死患者外周血 TLR4、血清 TNF- $\alpha$  水平变化及临床意义[J]. 中国医药导报, 2019, 16(1): 153.  
HU W, WANG G B, HU X B, et al. Changes and clinical significance of TLR4 and TNF- $\alpha$  levels in peripheral blood of patients with acute myocardial infarction [J]. Chin Med Her, 2019, 16(1): 153.
- [5] LI M, CHEN F L, ZHANG Y L, et al. Identification of post-myocardial infarction blood expression signatures using multiple feature selection strategies [J]. Front Physiol, 2020, 11: 483.
- [6] 雷运臻, 袁正强, 李波涛, 等. Toll 样受体 4 参与冠状动脉病变的机制及预防研究进展 [J]. 中国心血管病研究, 2022, 20(11): 1014-1019.  
LEI Y Z, YUAN Z Q, LI B T, et al. Research on the mechanism and the prevention of TLR4 involvement in coronary artery lesions [J]. Chin J Cardiovasc Res, 2022, 20(11): 1014-1019.
- [7] ISHIKAWA Y, SATOH M, ITOH T, et al. Local expression of Toll-like receptor 4 at the site of ruptured plaques in patients with acute myocardial infarction [J]. Clin Sci (Lond), 2008, 115(4): 133-140.
- [8] IKEJIMA H, IMANISHI T, TSUJIOKA H, et al. Upregulation of fractalkine and its receptor, CX3CR1, is associated with coronary plaque rupture in patients with unstable angina pectoris [J]. Circ J, 2010, 74(2): 337-345.
- [9] KASHIWAGI M, IMANISHI T, TSUJIOKA H, et al. Association of monocyte subsets with vulnerability characteristics of coronary plaques as assessed by 64-slice multidetector computed tomography in patients with stable angina pectoris [J]. Atherosclerosis, 2010, 212(1): 171-176.
- [10] BARILLÀ F, CAMMISOTTO V, BARTIMOCCIA S, et al. Toll-like receptor 4 activation in platelets from myocardial infarction patients [J]. Thromb Res, 2022, 209: 33-40.
- [11] CARNEVALE R, SCIARRETTA S, VALENTI V, et al. Low-grade endotoxaemia enhances artery thrombus growth via Toll-like receptor 4; implication for myocardial infarction [J]. Eur Heart J, 2020, 41(33): 3156-3165.
- [12] LUO J, ZHANG M Y, WANG Z X, et al. Anti- $\beta_2$ GPI/ $\beta_2$ GPI induces neutrophil pyroptosis and thereby enhances ICAM-1 and IL-8 expression in endothelial cells [J]. Int J Mol Med, 2022, 49(5): 64.
- [13] ZHANG G T, CAI Q Q, ZHOU H, et al. OxLDL/ $\beta_2$ GPI/anti- $\beta_2$ GPI Ab complex induces inflammatory activation via the TLR4/NF- $\kappa$ B pathway in HUVECs [J]. Mol Med Rep, 2021, 23(2): 148.
- [14] BEKKERING S, QUINTIN J, JOOSTEN L A B, et al. Oxidized

- low-density lipoprotein induces long-term proinflammatory cytokine production and foam cell formation via epigenetic reprogramming of monocytes[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2014, 34(8): 1731-1738.
- [15] ZHANG M, XUE Y, CHEN H L, et al. Resveratrol inhibits MMP3 and MMP9 expression and secretion by suppressing TLR4/NF- $\kappa$ B/STAT3 activation in ox-LDL-treated HUVECs[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 9013169.
- [16] KERR N, GARCÍA-CONTRERAS M, ABBASSI S, et al. Inflammasome proteins in serum and serum-derived extracellular vesicles as biomarkers of stroke[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 309.
- [17] BIEMMI V, MILANO G, CIULLO A, et al. Inflammatory extracellular vesicles prompt heart dysfunction via TLR4-dependent NF- $\kappa$ B activation[J]. *Theranostics*, 2020, 10(6): 2773-2790.
- [18] TIMMERS L, SLUIJTER J P G, VAN KEULEN J K, 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.
- [19] 周允, 卢丽霞, 魏利龙, 等. 冠心病患者四种常规炎症标志物联合检测对急性心肌梗死的预测价值[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(4): 297-303.
- ZHOU Y, LU L X, WEI L L, et al. Predictive value of combined detection of four conventional inflammatory markers for acute myocardial infarction in patients with coronary heart disease[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(4): 297-303.
- [20] SREEJIT G, ABDEL-LATIF A, ATHMANATHAN B, et al. Neutrophil-derived S100A8/A9 amplify granulopoiesis after myocardial infarction[J]. *Circulation*, 2020, 141(13): 1080-1094.
- [21] LI Y L, CHEN B Y, YANG X Y, et al. S100a8/a9 signaling causes mitochondrial dysfunction and cardiomyocyte death in response to ischemic/reperfusion injury[J]. *Circulation*, 2019, 140(9): 751-764.
- [22] KASHIWAGI M, IMANISHI T, OZAKI Y, et al. Differential expression of Toll-like receptor 4 and human monocyte subsets in acute myocardial infarction[J]. *Atherosclerosis*, 2012, 221(1): 249-253.
- [23] 杨梦, 胡思远, 李琳, 等. 巨噬细胞极化在心血管疾病中的作用及中药干预研究进展[J]. *中国动脉硬化杂志*, 2023, 31(3): 261-270.
- YANG M, HU S Y, LI L, et al. The role of macrophage polarization in cardiovascular disease and Chinese medicine intervention[J]. *Chin J Arterioscler*, 2023, 31(3): 261-270.
- [24] DEBERGE M, GLINTON K, SUBRAMANIAN M, et al. Macrophage AXL receptor tyrosine kinase inflames the heart after reperfusion myocardial infarction[J]. *J Clin Invest*, 2021, 131(6): 139576.
- [25] LI X, GUO D A, CHEN Y, et al. Toll-like receptors/TNF- $\alpha$  pathway crosstalk and impact on different sites of recurrent myocardial infarction in elderly patients[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 1280350.
- [26] ZHANG P, SHAO L, MA J. Toll-like receptors 2 and 4 predict new-onset atrial fibrillation in acute myocardial infarction patients[J]. *Int Heart J*, 2018, 59(1): 64-70.
- [27] CHEN X Y, ZHANG F Y, HU G Y, et al. LRRC8A critically regulates myofibroblast phenotypes and fibrotic remodeling following myocardial infarction[J]. *Theranostics*, 2022, 12(13): 5824-5835.
- [28] YANG R H, SONG Z X, WU S Q, et al. Toll-like receptor 4 contributes to a myofibroblast phenotype in cardiac fibroblasts and is associated with autophagy after myocardial infarction in a mouse model[J]. *Atherosclerosis*, 2018, 279: 23-31.
- [29] DING H S, HUANG Y, QU J F, et al. Panaxynol ameliorates cardiac ischemia/reperfusion injury by suppressing NLRP3-induced pyroptosis and apoptosis via HMGB1/TLR4/NF- $\kappa$ B axis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2023, 121: 110222.
- [30] WANG X Z, YU Z X, NIE B, et al. Perindopril inhibits myocardial apoptosis in mice with acute myocardial infarction through TLR4/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(15): 6672-6682.
- [31] CHEN F, CHEN Z Q, ZHONG G L, et al. Nicorandil inhibits TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway to reduce pyroptosis in rats with myocardial infarction[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2021, 246(17): 1938-1947.
- [32] SU Q, LV X W, SUN Y H, et al. Role of TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in coronary microembolization-induced myocardial injury prevented and treated with nicorandil[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106: 776-784.
- [33] 姜晓黎, 胡昊或, 黄玮. 替格瑞洛对急性心肌梗死患者TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B信号通路的影响研究[J]. *浙江医学*, 2023, 45(4): 377-381.
- JIANG X L, HU H Y, HUANG W. Effects of ticagrelor on TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B signaling pathway in patients with acute myocardial infarction[J]. *Zhejiang Med J*, 2023, 45(4): 377-381.
- [34] CAO C, QI Y T, WANG A A, et al. Huoxin pill reduces myocardial ischemia reperfusion injury in rats via TLR4/NF- $\kappa$ B/NLRP3 signaling pathway[J]. *Chin J Integr Med*, 2023, 29(12): 1066-1076.
- [35] 陈婵, 姜洋, 吕铮天, 等. 益心化浊方对急性心肌梗死后心力衰竭大鼠心肌TLR4/Treg信号通路的影响[J]. *中华中医药杂志*, 2021, 36(8): 4578-4582.
- CHEN C, LOU Y, LÜ Z T, et al. Effects of Yixin Huazhuo formula on TLR4/Treg signaling pathway of rats with heart failure after acute myocardial infarction[J]. *China J Tradit Chin Med Pharm*, 2021, 36(8): 4578-4582.
- [36] 冯鹏飞, 郭书文, 魏路路, 等. 基于TLR4/NF- $\kappa$ B通路研究益气活血药对心梗大鼠心室功能的影响[J]. *环球中医药*, 2021, 14(10): 1761-1766.
- FENG P F, GUO S W, WEI L L, et al. Effects of Yiqi Huoxue decoction on ventricular function in rats with myocardial infarction based on TLR4/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Glob Tradit Chin Med*, 2021, 14(10): 1761-1766.
- [37] 马小林, 黄政, 方存明, 等. 芪蒯强心胶囊通过TLR4/NF- $\kappa$ B通路减轻大鼠心肌炎性反应及损伤[J]. *疑难病杂志*, 2021, 20(1): 37-40.
- MA X L, HUANG Z, FANG C M, et al. Qiliqiangxin capsule reduces rat myocardial inflammation and damage through TLR4/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Chin J Difficult Complicat Cases*, 2021, 20(1): 37-40.

- [38] 杨梦, 胡思远, 李琳, 等. 中药调控 Toll 样受体 4 信号通路干预心肌缺血作用机制研究进展[J]. 中国中医药信息杂志, 2022, 29(8): 147-152.
- YANG M, HU S Y, LI L, et al. Research progress in the mechanism of TLR4 signaling pathway intervention by TCM regulation for myocardial ischemia[J]. *Chin J Inf Tradit Chin Med*, 2022, 29(8): 147-152.
- [39] FERNÁNDEZ G, MORAGA A, CUARTERO M I, et al. TLR4-binding DNA aptamers show a protective effect against acute stroke in animal models[J]. *Mol Ther*, 2018, 26(8): 2047-2059.
- [40] HERNÁNDEZ-JIMÉNEZ M, MARTÍN-VÍLCHEZ S, OCHOA D, et al. First-in-human phase I clinical trial of a TLR4-binding DNA aptamer, ApTOLL: safety and pharmacokinetics in healthy volunteers[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2022, 28: 124-135.
- [41] RAMIREZ-CARRACEDO R, TESORO L, HERNANDEZ I, et al. Targeting TLR4 with ApTOLL improves heart function in response to coronary ischemia reperfusion in pigs undergoing acute myocardial infarction[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(8): 1167.
- [42] PAZ-GARCÍA M, POVO-RETANA A, JAÉN R I, et al. Beneficial effect of TLR4 blockade by a specific aptamer antagonist after acute myocardial infarction[J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 158: 114214.
- [43] FU H, SHUAI W, KONG B, et al. MD1 depletion predisposes to ventricular arrhythmias in the setting of myocardial infarction[J]. *Heart Lung Circ*, 2021, 30(6): 869-881.
- [44] GUO R, WAN F, MORIMATSU M, et al. Cell sheet formation enhances the therapeutic effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on myocardial infarction as a bioactive material[J]. *Bioact Mater*, 2021, 6(9): 2999-3012.
- [45] KADRY M O, ABDEL-MEGEED R M. Novel mesenchymal stem cell strategy in alleviating Toll-like receptor-4, p53 and Nrf2 signaling in isoproterenol-induced myocardial infarction in rat model[J]. *Cardiovasc Toxicol*, 2018, 18(3): 232-241.
- [46] SCHARY Y, ROTEM I, CALLER T, et al. CRISPR-Cas9 editing of TLR4 to improve the outcome of cardiac cell therapy[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 4481.
- [47] HAN Y Y, YANG J X, FANG J K, et al. The secretion profile of mesenchymal stem cells and potential applications in treating human diseases[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 92.
- [48] ZHAO J X, LI X L, HU J X, et al. Mesenchymal stromal cell-derived exosomes attenuate myocardial ischaemia-reperfusion injury through miR-182-regulated macrophage polarization[J]. *Cardiovasc Res*, 2019, 115(7): 1205-1216.
- [49] MEERAN M F N, AZIMULLAH S, ADEGHATE E, et al. Nootkatone attenuates myocardial oxidative damage, inflammation, and apoptosis in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats[J]. *Phytomedicine*, 2021, 84: 153405.
- [50] MEERAN M F N, LAHAM F, AZIMULLAH S, et al.  $\beta$ -caryophyllene, a natural bicyclic sesquiterpene attenuates  $\beta$ -adrenergic agonist-induced myocardial injury in a cannabinoid receptor-2 dependent and Independent manner[J]. *Free Radic Biol Med*, 2021, 167: 348-366.
- [51] CHAI R, YE Z, XUE W, et al. Tanshinone II A inhibits cardiomyocyte pyroptosis through TLR4/NF- $\kappa$ B p65 pathway after acute myocardial infarction[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1252942.
- [52] MI X, ZHANG Z, CHENG J, et al. Cardioprotective effects of Schisantherin A against isoproterenol-induced acute myocardial infarction through amelioration of oxidative stress and inflammation via modulation of PI3K-AKT/Nrf2/ARE and TLR4/MAPK/NF- $\kappa$ B pathways in rats[J]. *BMC Complement Med Ther*, 2023, 23(1): 277.
- [53] WANG L, PENG Y F, SONG L J, et al. Colchicine-containing nanoparticles attenuates acute myocardial infarction injury by inhibiting inflammation[J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2022, 36: 1075-1089.
- [54] SCHATTNER M. Platelet TLR4 at the crossroads of thrombosis and the innate immune response[J]. *J Leukoc Biol*, 2019, 105(5): 873-880.
- [55] LI C F, HA T Z, KELLEY J, et al. Modulating Toll-like receptor mediated signaling by (1 $\rightarrow$ 3)- $\beta$ -D-glucan rapidly induces cardioprotection[J]. *Cardiovasc Res*, 2004, 61(3): 538-547.

(此文编辑 文玉珊)