

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.10.012  
文章编号: 1005-8982 (2020) 10-0059-04

综述

## TLR-4 炎症信号通路对糖尿病心肌纤维化影响机制的研究进展

李鑫洳, 金蓉家

(浙江中医药大学第二临床医学院, 浙江 杭州 310051)

**摘要:** 糖尿病的发病率居高不下, 其中并发心血管疾病的患者也越来越多, 因此心肌纤维化作为导致糖尿病患者心功能障碍的重要生理、病理变化之一引起了广泛重视。Toll 样受体 (TLRs) 是固有免疫应答中最具代表性的受体之一, Toll 样受体 4 (TLR-4) 是 TLRs 家族中与炎症反应密切相关的蛋白, 研究也最为广泛。该文就 TLR-4 炎症信号通路对 2 型糖尿病心肌纤维化的作用机制进行综述, 从炎症反应角度初步阐述 TLR-4 炎症信号通路对 2 型糖尿病心肌纤维化的影响。

**关键词:** 糖尿病, 2 型; 心内膜心肌纤维化症; 炎症

**中图分类号:** R587.1

**文献标识码:** A

### Effect of TLR-4 inflammatory signaling pathway on myocardial fibrosis in diabetic patients

Xin-ru Li, Rong-jia Jin

(the Second Clinical Medical College of Zhejiang Chinese Medical University,  
Hangzhou, Zhejiang 310051, China)

**Abstract:** The incidence of diabetes remains high, more and more patients with cardiovascular diseases are involved. Therefore, myocardial fibrosis as one of the physiological and pathological changes leading to cardiac dysfunction in patients with diabetes. Toll-like receptors is one of the most representative receptors in the innate immune response, TLR-4 is a protein closely related to inflammatory response in the TLRs family. In this paper, the effects of TLR-4 inflammatory signaling pathway on myocardial fibrosis in type 2 diabetes were summarized, and the effects of the pathway on myocardial fibrosis in type 2 diabetes were preliminarily expounded from the perspective of inflammatory response.

**keywords:** diabetes mellitus, type 2; endomyocardial fibrosis; inflammation

糖尿病心肌病的主要病理改变之一为心肌纤维化, 心肌纤维化是引起心室重塑的重要原因。随着心肌正常组织结构中细胞增殖及细胞外胶原蛋白等基质蛋白的过度沉积, 可使心室壁的弹力减弱、收缩力降低及冠状动脉血流储备减少等, 导致心室重塑, 甚至可引发心律失常和猝死等严重后果<sup>[1-3]</sup>。炎症反应在心肌纤维化的过程中发挥重要作用, 心肌

组织在炎症因子的作用下发生纤维化, 而心肌纤维化又进一步促进炎症因子的释放, 形成恶性循环<sup>[4]</sup>。Toll 样受体 4 (toll like receptor 4, TLR-4) / 转录因子  $\kappa B$  (nuclear factor- $\kappa B$ , NF- $\kappa B$ ) 是与炎症反应密切相关的信号通路, 本文就 TLR-4 炎症信号通路对糖尿病心肌病的作用机制的研究进展进行综述。

收稿日期: 2019-11-16

[通信作者] 金蓉家, E-mail: 272609605@qq.com; Tel: 18969076190

## 1 糖尿病心肌纤维化

心肌纤维化是糖尿病心肌病最常见的心肌病变之一<sup>[5]</sup>。目前对糖尿病心肌病的定义主要为有明确的糖尿病史,同时伴有明确的心肌结构和功能的改变,排除其他如高血压等可能引起心肌病变的疾病<sup>[6]</sup>。现对糖尿病的发病机制尚无统一的概论。有研究显示,除家族遗传、全身性肥胖、饮食及受教育程度等因素对 2 型糖尿病的发生有影响外,肠道菌群的失调与 2 型糖尿病的发生也有一定程度的关联。菌群失调引发分泌内毒素的细菌增多和肠壁通透性的增加,可导致代谢性内毒素血症,从而刺激炎症细胞产生大量的炎症因子,如白细胞介素-6、白细胞介素-1 等。肠道中脂多糖增多,引起相应的 TLR-4 炎症信号通路活化<sup>[7]</sup>。

心肌纤维化目前认为主要与肾素-血管紧张素-醛固酮系统、心肌纤维化的调控性细胞因子等有关。在肾素-血管紧张素-醛固酮系统中,血管紧张素 II、醛固酮均影响心肌醛固酮通过,加速心室重塑和心室功能障碍,促进心肌梗死的进展。醛固酮与其受体结合后发生的氧化应激、炎症反应均与心肌纤维化有关<sup>[8]</sup>。目前认为转化生长因子- $\beta_1$ 是与组织纤维化最密切相关的细胞因子。血管内皮细胞功能障碍、炎症因子表达增多等也促进心肌纤维化的发生、发展。

目前对糖尿病心肌病的治疗主要通过生活方式干预、二甲双胍类、噻唑烷二酮类及注射用胰高血糖素样多肽类似物等途径<sup>[9-11]</sup>。这些措施和药物仅能控制疾病,防止疾病不再恶化,并不能有效改善患者的预后和疾病发展。随着对糖尿病心肌病认识的不断更新,针对细胞和基因的治疗也受到了越来越多的关注。

## 2 TLR-4 炎症信号通路

### 2.1 概述

TLR-4 是第一种在人 B/T 淋巴细胞、巨噬细胞和肝、脾及肺中发现的 TLR 相关蛋白<sup>[12]</sup>。参与多种疾病的发生、发展,如心血管疾病、过敏性疾病及自身免疫性疾病等<sup>[13]</sup>。TLR-4 信号转导主要通过髓样分化因子 88 (MyD88) 和  $\beta$  干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TRIF),可分为髓样分化因子 88 依赖性信号转导通路和 MyD88 非依赖性/TRIF 依赖性信号转导通路。通过 TLR-4 的活化,启动 MyD88 通路,促进炎症因子的产生。同时,TLR-4 也被认为是细菌感染中最重要的 Toll 样受体 (TLRs),已被证明可以识别革兰阴

性杆菌的脂多糖,缺乏 TLR-4 的鼠功能失调,不能激活相应的炎症反应,而极易被革兰阴性杆菌感染,如大肠杆菌、肺炎克雷白杆菌或鲍曼不动杆菌感染导致腹膜炎和肺炎等<sup>[14]</sup>。近年来有文献显示,TLR-4 不仅能以病原相关分子模式识别受体,也可能以损伤相关分子模式识别内源性配体,如高迁移率蛋白 B1 等,其调控的炎症信号通路与非细菌性炎症有关<sup>[12]</sup>。

### 2.2 TLR-4 炎症信号通路对心脏功能的影响

过多脂质沉积和心肌炎症反应是心脏功能发生改变的重要诱因。TLR-4/NF- $\kappa$ B 途径可能通过对巨噬细胞中内毒素/脂多糖所诱导的脂质堆积及炎症反应的负向调节来阻止动脉粥样硬化的发生<sup>[14]</sup>;通过激活 PI3K/Akt 通路阻断 TLR-4/NF- $\kappa$ B 途径,激活途径的负向调节,使促炎症细胞因子的产生减少、脂质堆积程度减轻及泡沫细胞形成减弱,从而阻断动脉粥样硬化的发生<sup>[15]</sup>。有关小鼠动脉粥样硬化实验曾发现,TLR-4 炎症信号通路可通过 miRNA-146a 降低血管中肿瘤坏死因子受体相关因子 6<sup>[16]</sup>。TLR-4 能加强炎症反应,影响缺血心肌的功能恢复。HAN 等<sup>[17]</sup>实验证实羟基红花黄素 A 对缺血再灌注损伤的心肌细胞具有保护作用,而羟基红花黄素 A 对 TLR-4 起抑制作用。ZHAI 等<sup>[18]</sup>实验证实野生型与 TLR-4 缺陷型小鼠相比,心肌梗死的面积更大,这说明抑制 TLR-4 的表达与心肌细胞保护机制间可能存在某种联系。越来越多的研究证实 TLR-4 介导的炎症信号通路与心脏的功能改变和病理变化有关<sup>[16-18]</sup>。目前认为 TLR-4 介导的信号通路主要通过激活 NF- $\kappa$ B 来诱导炎症基因的转录,也有越来越多的研究发现 TLR-4 炎症信号通路还可通过其他途径来发挥作用<sup>[19]</sup>。有研究表明,冠状动脉微循环障碍可加重糖尿病患者的心肌间质纤维化,血管内皮细胞的损伤可能是促进糖尿病心肌纤维化的原因之一<sup>[20]</sup>。这说明 TLR-4 炎症信号通路与心脏功能变化和结构改变间存在着某种关系。

## 3 TLR-4 介导糖尿病心肌纤维化的作用机制

有研究表明,TLR-4 炎症信号通路与糖尿病、心肌缺血再灌注损伤、动脉粥样硬化等免疫反应及炎症反应性疾病密切相关<sup>[21-24]</sup>。糖尿病和心肌纤维化均有炎症改变,因此笔者有理由认为,可基于 TLR-4 炎症信号通路进一步探究其对糖尿病心肌纤维化的影响。

目前糖尿病心肌纤维化的发病机制未完全阐明, 可从炎症反应的角度进一步探究。

心肌细胞几乎无可再生能力, 为不可再生细胞, 各种原因引起的炎症反应对心肌细胞造成损伤后, 大量的炎症细胞聚集, 并通过必要的炎症反应对受损伤和死亡细胞进行清除。这种炎症反应对机体是有利的, 若超过一定限度, 心肌未受损伤区域也出现炎症细胞浸润, 则会导致心肌纤维化的范围扩大, 胶原蛋白等细胞外基质过度沉积, 纤维结缔组织增生, 引起心脏舒缩功能障碍。有研究证实, 低表达的 TLR-4 可有效减少心肌组织中活性氧的释放、炎症因子的产生和炎症反应的发生<sup>[25-26]</sup>。

正常情况下, 心肌细胞 60% ~ 70% 能量来源于脂肪酸代谢, 30% ~ 40% 来源于糖酵解。糖尿病患者由于体内糖代谢失衡, 其能量几乎均来源于非酯化脂肪酸的氧化, 导致神经酰胺、二酰甘油等物质的沉积, 从而影响心肌供能, 诱发炎症反应, 导致心肌纤维化等一系列变化<sup>[27-28]</sup>。神经酰胺可以通过激活 NF- $\kappa$ B 移位上调诱导型一氧化氮合酶, 激活半胱氨酸蛋白酶, 诱导心肌细胞凋亡。NF- $\kappa$ B 为 TLR-4 炎症信号通路的下游因子, TLR-4 活化可使 NF- $\kappa$ B 表达增加。有研究表明, TLR-4 及其相关的下游因子在心肌梗死受累与未受累心肌中均上调, 以抑制 TLR-4 炎症信号通路, 减轻炎症反应和对心肌的额外损害<sup>[29]</sup>。有研究发现, 在 STZ 诱导的糖尿病小鼠模型中, TLR-4 的基因沉默或抑制剂能逆转高血糖引起的心肌细胞凋亡和心肌细胞的过度氧化应激<sup>[30]</sup>。这进一步说明 TLR-4 炎症信号通路可能与糖尿病心肌纤维化的发生、发展有关。

PI3K/Akt 通路是诱导血管内皮细胞凋亡的关键通路, PI3K/Akt 通路可激活 TLR-4/NF- $\kappa$ B 途径, 负向调节炎症细胞因子的产生, 阻断动脉粥样硬化的发生, 也有研究表明冠状动脉微循环障碍可加重糖尿病患者的 心肌间质纤维化<sup>[20]</sup>。间接推测 TLR-4/NF- $\kappa$ B 途径可能与糖尿病心肌纤维化有关。

有研究表明, 未使用雷公藤治疗的糖尿病心肌病大鼠模型心肌组织中 TLR-4、NF- $\kappa$ B p65 的表达水平较正常对照组明显升高, 表明雷公藤能有效减轻糖尿病大鼠的心肌纤维化和心室功能受损<sup>[26]</sup>。有研究表明羟基红花黄色素 A 可通过对 TLR-4 的抑制作用, 而保护因缺血再灌注损伤的心肌细胞<sup>[17]</sup>。上述研究提示 TLR-4 可通过某种途径对心肌细胞起到保护作用。

## 4 总结

糖尿病心肌纤维化存在一定程度的炎症反应, TLR-4 介导的炎症信号通路在其发生、发展过程中也起到一定的作用, TLR-4 介导的 My88 依赖性信号通路对心脏功能和重塑起到重要作用, TLR-4 介导的信号通路对糖尿病心肌病也有一定的影响, TLR-4 是否通过其他作用方式调控糖尿病心肌纤维化的形成还有待进一步明确。

## 参 考 文 献:

- [1] LIU T, SONG D, DONG J Z, et al. Current understanding of the pathophysiology of myocardial fibrosis and its quantitative assessment in heart failure[J]. *Front Physiol*, 2017, 8(3): 238-239.
- [2] CHACAR S, FARES N, BOIS P, et al. Basic signaling in cardiac fibroblasts[J]. *J Cell Physiol*, 2017, 232(4): 725-730.
- [3] DURGALAKSHMI S, MELVIN G, DAMAL K S. Novel approaches in the treatment of diabetic cardiomyopathy[J]. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2018, 10(1016): 1039-1045.
- [4] 蓝景生, 张震, 罗薇, 等. 大蒜素对心肌纤维化的影响及对 TLR-4/NF- $\kappa$ B 信号通路的作用 [J]. *中国免疫学杂志*, 2016, 32(4): 500-508.
- [5] JIA G, WHALEY-CONNEL A, SOWERS J R. Diabetic cardiomyopathy: a hyperglycaemia and insulin-resistance-induced heart disease[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(1): 21-28.
- [6] FRATI G, SCHIRONE L, CHIMENTI I, et al. An overview of the inflammatory signalling mechanisms in the myocardium underlying the development of diabetic cardiomyopathy[J]. *Cardiovasc Res*, 2017, 113(4): 378-388.
- [7] CANI P D, DELZENNE N M. The role of the gut microbiota in energy metabolism and metabolic disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2009, 15(13): 1546-1558.
- [8] YOUNG M J. Mechanisms of mineral ocorticoid receptor-mediated cardiac fibrosis and vascular inflammation[J]. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 2008, 17(2): 174-180.
- [9] MAHMOUD A M. Exercise ameliorates metabolic disturbances and oxidative stress in diabetic cardiomyopathy: possible underlying mechanisms[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2017, 11(999): 207-230.
- [10] WANG G Y, BI Y G, LIU X D, et al. Autophagy was involved in the protective effect of metformin on hyperglycemia-induced cardiomyocyte apoptosis and connexin43 downregulation in H9c2 cells[J]. *International Journal of Medical Sciences*, 2017, 14(7): 698-704.
- [11] MUSCOGUIRI G, CIGNARELLI A, GIORGINO F, et al. GLP-1: benefits beyond pancreas[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2014, 37(12): 1143-1153.
- [12] KNAPP S. Update on the role of toll-like receptors during bacterial infections and sepsis[J]. *Wiener Medizinische Wochenschrift*, 2010, 160(5): 107-111.

- [13] JIAO L, WANG C C, WU H, et al. Copper/zinc-loaded montmorillonite influences intestinal integrity, the expression of genes associated with inflammation, TLR-4-MyD88 and TGF- $\beta$ 1 signaling pathways in weaned pigs after LPS challenge[J]. *Innate Immun*, 2017, 23(8): 648-655.
- [14] LUO H, WANG J, QIAO C H, et al. Pycnogenol attenuates atherosclerosis by regulating lipid metabolism through the TLR-4-NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Exp Mol Med*, 2015, 47(10): 185-191.
- [15] WANG J, BAI X J, SONG Q, et al. miR-223 Inhibits lipid deposition and inflammation by suppressing Toll-like receptor 4 signaling in macrophages[J]. *Int Mol Sci*, 2015, 16(10): 24965-24982.
- [16] WU X D, ZENG K, LIU W L, et al. Effect of aerobic exercise on miRNA-TLR-4 signaling in atherosclerosis[J]. *Int J Sports Med*, 2014, 35(4): 344-350.
- [17] HAN D, WEI J, ZHANG R, et al. Hydroxysafflor yellow A alleviates myocardial ischemia/reperfusion in hyperlipidemic animals through the suppression of TLR-4 signaling[J]. *Sci Rep*, 2016, 6(2): 35319-35321.
- [18] ZHAI Y F, AO L H, JOSEPH C, et al. Toll-like receptor 4 mediates the inflammatory responses and matrix protein remodeling in remodeled non-ischemic myocardium in a mouse model of myocardial ischemia and reperfusion[J]. *PLoS One*, 2015, 10(13): 50-53.
- [19] BOUDOULAS K D, STEFANADIS C, BOUDOULAS H. The role of interventional cardiology to our understanding of mechanisms related to coronary atherosclerosis 'Thinking outside the box' [J]. *Hell J Cardiol*, 2017, 58(2): 110-114.
- [20] MARTINEZ R. Diabetic cardiomyopathy: possible pathogenetic role of coronary microcirculation[J]. *Minerva Cardioangiol*, 1992, 40(2): 1-5.
- [21] 李中南, 程丽华, 马超, 等. 丹蛭降糖胶囊对糖尿病大鼠心肌组织 TLR-4、TNF- $\alpha$ 、IL-8 表达和心脏病理影响 [J]. *世界科学技术 - 中医药现代化*, 2017, 19(2): 325-331.
- [22] YANG Y F, PENG K, LIU H, et al. Dexmedetomidine preconditioning for myocardial protection in ischaemia-reperfusion injury in rats in downregulation of the high mobility group box 1-toll-like receptor 4-nuclear factor  $\kappa$ B signalling pathway[J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2017, 44(10): 353-361.
- [23] WANG Q, LIN P, LI P, et al. Ghrelin protects the heart against ischemia/reperfusion injury via inhibition of TLR-4/NLRP3 inflammasome pathway[J]. *Life Sci*, 2017, 186(2): 50-58.
- [24] 胡丽梅, 秦淑芬, 姜保慧, 等. 葛根素联合门冬胰岛素对妊娠期糖尿病患者 TLR-4/NF- $\kappa$ B 炎症信号通路及脂肪因子的影响 [J]. *河北医药*, 2016, 38(16): 2443-2446.
- [25] ECHEM C, BOMFIM G F, CERAVOLO G S, et al. Anti-toll like receptor 4(TLR-4) therapy diminishes cardiac remodeling regardless of changes in blood pressure in spontaneously hypertensive rat(SHR)[J]. *International Journal of Cardiology*, 2015, 187(1): 243-245.
- [26] GUO X, XUE M, LI C J, et al. Protective effects of triptolide on TLR-4 mediated autoimmune and inflammatory response induced myocardial fibrosis in diabetic cardiomyopathy[J]. *J Ethnopharmacol*, 2016, 41(16): 30557-30558.
- [27] BUGGER H, ABEL E D. Molecular mechanisms of diabetic cardiomyopathy[J]. *Diabetologia*, 2014, 57(4): 660-671.
- [28] JIA G, DEMARCO V G, SOWERS J R. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2016, 12(3): 144-153.
- [29] ZHANG Y W, PENG T Q, ZHU H Q, et al. Prevention of hyperglycemia-induced myocardial apoptosis by gene silencing of Toll-like receptor-4[J]. *J Transl Med*, 2010, 8: 33.
- [30] LIU L, WANG Y, CAO Z Y, et al. Up-regulated TLR-4 in cardiomyocytes exacerbates heart failure after long-term myocardial infarction[J]. *J Cell Mol Med*, 2015, 19(12): 2728-2740.

(李科 编辑)

本文引用格式: 李鑫洳, 金蓉家. TLR-4 炎症信号通路对糖尿病心肌纤维化影响机制的研究进展 [J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(10): 59-62.