

## TLR4 信号通路在高血压治疗中的研究进展

丁康<sup>1,2</sup> 综述 方祝元<sup>3</sup> 审校

**摘要** 心血管疾病的慢性炎症状态是存在多年的命题,但没有明确证实,因此还是一个较新的研究课题,许多研究资料证实慢性血管炎症反应可能是高血压重要的发病机制,是与动脉粥样硬化的桥梁,炎症与高血压互为因果、相互影响,是一个恶性循环的关系,因此对炎症信号通路的研究并在此基础上开发新的药物至关重要,Toll 样受体 4 是研究较为广泛的炎症信号通路,以其为靶点来调控血压取得了一定疗效,文章介绍了近年来药物基于 TLR4 信号通路治疗高血压及其靶器官损害的机制研究。

**关键词** TLR4 信号通路; 高血压; 并发症; 进展

2015-01-12 接收

基金项目: 国家自然科学基金(编号:81273713)

作者单位: <sup>1</sup>南京中医药大学第三附属医院急诊科,南京 210001

<sup>2</sup>南京中医药大学第一临床医学院,南京 210023

<sup>3</sup>南京中医药大学附属医院心血管内科,南京 210029

作者简介: 丁康,男,主治医师,博士研究生;

方祝元,男,教授,博士生导师,责任作者,E-mail:

51422503@qq.com

中图分类号 R 544.1

文献标志码 A 文章编号 1000-1492(2015)05-0719-04

原发性高血压为最常见的心血管疾病,发病机制不明确,荟萃分析进一步证实心血管疾病与炎症因子密切相关<sup>[1]</sup>,足以证明炎症信号通路的作用和地位已愈加受到重视。在对高血压的认识上经历了一个从炎症相关到一个低度的全身炎症状态性疾病的变化的过程,其中高血压是一个明显的慢性低级别炎症过程,整个过程充斥着炎性细胞系统的激活。对此有研究<sup>[2]</sup>指出炎性细胞激活参与了高血压的形成发展的整个流程,并证明对于高血压患者利用抑制炎性细胞因子生成的药物能有效抑制炎症信号通路同时达到降压的目的,这样就为高血压及其并发症的治疗提出了新的研究方向。炎症相关信号通路中对 Toll 样受体 4(Toll-like receptors,TLR4)的研究较为新颖并有价值。现就通过调控 TLR4 信号通路达

identification of curcuminoids as JMJD2 inhibitors [J]. *Am J Transl Res* 2014, 6(3): 236-47.

[15] Rennie P S, Bruchofsky N, Goldenberg S L. Relationship of androgen receptors to the growth and regression of the prostate [J]. *Am J Clin Oncol* 1988, 11 Suppl 2: S13-7.

[16] Lee H Y, Yang E G, Park H. Hypoxia enhances the expression of prostate-specific antigen by modifying the quantity and catalytic activity of Jumonji C domain-containing histone demethylases [J]. *Carcinogenesis* 2013, 34(12): 2706-15.

[17] Crea F, Sun L, Mai A, et al. The emerging role of histone lysine demethylases in prostate cancer [J]. *Mol Cancer* 2012, 11: 52.

[18] Suikki H E, Kujala P M, Tammela T L, et al. Genetic alterations and changes in expression of histone demethylases in prostate cancer [J]. *Prostate* 2010, 70(8): 889-98.

[19] Hamada S, Suzuki T, Mino K, et al. Design, synthesis, enzyme-inhibitory activity and effect on human cancer cells of a novel series of jumonjidoain-containing protein 2 histone demethylase inhibitors [J]. *J Med Chem* 2010, 53(15): 5629-38.

[20] Liu G, Bollig-Fischer A, Kreike B, et al. Genomic amplification and oncogenic properties of the GASC1 histone demethylase gene in breast cancer [J]. *Oncogene* 2009, 28(50): 4491-500.

[21] Berdel B, Nieminen K, Soini Y, et al. Histone demethylase GASC1-a potential prognostic and predictive marker in invasive breast cancer [J]. *BMC Cancer* 2012, 12: 516.

[22] Luo W, Chang R, Zhong J, et al. Histone demethylase JMJD2C is

a coactivator for hypoxia-inducible factor 1 that is required for breast cancer progression [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012, 109(49): E3367-76.

[23] Wu J, Liu S, Liu G, et al. Identification and functional analysis of 9p24 amplified genes in human breast cancer [J]. *Oncogene* 2012, 31(3): 333-41.

[24] Hong Q, Yu S, Yang Y, et al. A polymorphism in JMJD2C alters the cleavage by caspase-3 and the prognosis of human breast cancer [J]. *Oncotarget* 2014, 5(13): 4779-87.

[25] Italiano A, Attias R, Aurias A, et al. Molecular cytogenetic characterization of a metastatic lung sarcomatoid carcinoma: 9p23 neocentromere and 9p23-p24 amplification including JAK2 and JMJD2C [J]. *Cancer Genet Cytogenet* 2006, 167(2): 122-30.

[26] Uimonen K, Merikallio H, Pääkkö P, et al. GASC1 expression in lung carcinoma is associated with smoking and prognosis of squamous cell carcinoma [J]. *Histol Histopathol* 2014, 29(6): 797-804.

[27] Rui L, Emre N C, Kruhlak M J, et al. Cooperative epigenetic modulation by cancer amplicon genes [J]. *Cancer Cell* 2010, 18(6): 590-605.

[28] Northcott P A, Nakahara Y, Wu X, et al. Multiple recurrent genetic events converge on control of histone lysine methylation in medulloblastoma [J]. *Nat Genet* 2009, 41(4): 465-72.

到降压及改善靶器官损害为目的的研究进展综述如下。

## 1 基于 TLR4 信号通路的调控血压药物治疗进展

**1.1 化学合成类药物治疗进展** 根据最新的 2014 年美国成人高血压治疗指南,血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂仍然推荐用于起始治疗,并且是基于随机对照试验证据推荐的前提下,通过对文献的整理发现,通过干预 TLR4 信号通路治疗高血压及其靶器官损害的药物主要以血管紧张素转化酶抑制剂、血管紧张素受体拮抗剂为主,体现了肾素-血管紧张素-醛固酮系统阻断剂较新的抗炎性因子作用。汤天凤等<sup>[3]</sup>证明福辛普利、氯沙坦可通过下调 TLR4 表达水平,抑制核转录因子(nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)活化,治疗高血压肾损害。赵莉芹等<sup>[4]</sup>发现坎地沙坦通过一条新的不依赖于血管紧张素 II 1 型受体(angiotensin type 1 receptor, AT1R)的途径包括 TLR4、NF- $\kappa$ B 信号通路发挥抗炎效应,保护血管改善动脉血压。研究<sup>[5]</sup>表明雷米普利可抑制高血压大鼠 TLR4 的表达,证明了血管紧张素转换酶抑制剂的抗高血压、抗炎作用可能通过 TLR4 信号通路达到效果。此外,其他未用于临床的药物包括姜华<sup>[6]</sup>发现 GBE50 可抑制内毒素介导的 TLR4 表达的增加,进而减弱 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号途径及其后的血管紧张素原和 AT1R 的表达上调,从而改善高血压左室重构。Wang et al<sup>[7]</sup>通过研究发现对大鼠慢性应激后 TLR4 mRNA 的表达能达到高峰,而 TLR4 拮抗剂依立托仑可阻止其活性,从而减少慢性刺激带来的血压增高的后果。

**1.2 植物及微生物类药物治疗进展** 关于植物类、微生物类药物及其有效成分调控血压的机制研究日趋增多,植物类药及有效成分以其安全可靠、物美价廉的优点应用于临床,成为传统化学合成药之外的补充药物选择。对血管的抗炎免疫机制成为植物类药物起作用的机制之一,包括目前研究较热的干扰 TLR4 信号通路。姜华<sup>[6]</sup>证明了干预 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路可能是银杏叶提取物保护心肌细胞,并应用于高血压等心血管疾病治疗的机制之一。张竞之等<sup>[8]</sup>通过不同实验研究表明 TLR4-NF- $\kappa$ B 信号途径介导的炎症反应和免疫紊乱是高血压病发病机制之一,黄芪多糖可通过抑制其表达,抑制 IB $\kappa$  降解起抗炎调节免疫的作用,从而保护血管内皮细胞。Chen et

al<sup>[9]</sup>发现黄芩素具有抗炎抗细胞凋亡的作用,在减少 TLR4、NF- $\kappa$ B p65、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白介素(interleukin, IL)-1、IL-18 表达的同时能够降低高血压大鼠的血压,因此可能作为一种新型药物用于临床。叶伊琳等<sup>[10]</sup>采用肉桂干预肥胖性高血压大鼠,可降低升高的收缩压,且高剂量肉桂组的改善效果强于低剂量组,可能是通过下调脂肪中的 Toll 样受体水平来发挥作用的。这些研究有助于进一步阐明植物类药及其有效成分的多靶点作用,为植物类药更广泛更准确地应用于临床提供了一条新思路。微生物药的研究包括 Lin et al<sup>[11]</sup>使用益生菌发酵紫薯酸奶喂养 SHR 大鼠,发现可以降低大鼠血压及改善心肌纤维化,其作用机制也可能是抑制 TLR4 炎症通路起效,对此笔者认为也许可作为一种食疗方法。

## 2 针对高血压患者不同靶器官的治疗进展

**2.1 心脏** 心室肥厚是最常见的高血压靶器官损害,从分子生物学研究的进展来看,炎症通路在心血管疾病中地位日趋重要,在心肌的损伤、修复、重构中都有着密切的关系<sup>[12]</sup>。TLR4 信号通路为炎症通路的重要组成部分,大量研究<sup>[5, 11, 13]</sup>提示 TLR4 信号通路可能参与高血压心室重构的发生发展,而 TLR4 刺激心脏增加炎症因子包括 TNF- $\alpha$ 、IL-6,单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1)的表达,而各种炎症因子是高血压导致心肌细胞损伤、心肌肥厚、心肌纤维化和心室重构的重要因素。与上述机制类似, Dange et al<sup>[14]</sup>和 McCarthy et al<sup>[15]</sup>在此基础上特别指出对中枢系统脑 TLR4 的阻断可以明显抑制血管紧张素 II(angiotensinogen II, AngII)诱导的高血压反应及心肌肥厚,可能与间接下调心肌炎症因子的活性有关。Cai et al<sup>[16]</sup>发现热休克蛋白 70 在高血压所形成的心脏重构扮演着重要角色,是对心肌肥厚和纤维化一个潜在的治疗靶点,抑制热休克蛋白 70 达到治疗效果的机制之一可能和抑制 TLR4 信号通路有关。针对糖尿病心肌疾病 Fuentes-Antrás et al<sup>[17]</sup>发现 TLR4 信号通路是其关键影响因素,其机制可能与 TLR4 诱导 NF- $\kappa$ B 和活性氧(reactive oxygen species, ROS)途径激活造成下游炎症因子释放增多相关,并得出结论认为抑制 TLR4 活性可作为一种新的治疗糖尿病心肌疾病的有效方法。

**2.2 血管** 血管内皮细胞可以合成和释放多种血管活性物质,引起血管平滑肌收缩、舒张,其中较重要的有内皮素、一氧化氮、前列腺素等。高血压能通过促进内皮功能紊乱和动脉斑块形成,使动脉舒缩功能紊乱。多数研究说明炎症反应和内皮功能紊乱血管重构有一定关系,其中 TLR4 通过介导炎症反应参与高血压小鼠血管重构<sup>[18]</sup>, Sollinger et al<sup>[19]</sup> 在对 TLR4 敲除小鼠分子机制的研究中也证明了这一点,甚至有研究<sup>[20]</sup> 对血管内皮细胞前体内皮祖细胞 (vascular endothelial progenitor cells, EPCs) 考察发现其也可能通过对 TLR4 的调控直接保护血管,改善高血压引起的炎症反应造成的缺血性疾病, Thompson et al<sup>[21]</sup> 则将氧化应激和炎症反应联系起来证明其是导致高血压的主要致病因素,TLR 为重要信号通路,能导致血管功能紊乱,对 TLR 信号的持续活化的抑制将有助于改善血管的氧化应激反应从而达到调控血压的目的。在对直接改善血管收缩的研究中, Bomfim et al<sup>[22]</sup> 通过对自发性高血压大鼠的研究发现抑制 TLR4 可以直接降低血压,缓解血管异常收缩,认为抗 TLR4 药物对于直接控制血压有重要作用,可以作为治疗高血压的新靶点。Marketou et al<sup>[23]</sup> 对 43 例否认糖尿病史的原发性高血压患者进行研究,结果显示患者收缩压和 TLR2、TLR4 均密切相关,对收缩压的良好管理有利于下调 TLR2、TLR4 的表达,反之亦可以成立。

**2.3 肺脏** 肺动脉高压是肺循环中最危险的一种慢性病变。肺动脉高压的发生机制非常复杂,涉及细胞、体液介质和分子遗传等多个途径,常常不能以单一的机制来解释。近年来,对肺动脉高压发病机制的研究取得了明显进展,肺动脉高压的内科靶向治疗使患者的生命质量明显提高。高血压形成的内皮受损功能失调,血管活性物质及细胞因子产生异常,是肺动脉高压发病机制中受到了广泛关注的方面,其中细胞因子包括大量炎症因子和促炎因子, Wynants et al<sup>[24]</sup> 发现炎症标志物 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP) 起重要作用,并和上游途径 NF- $\kappa$ B、TLR4 关系密切,可通过 PDTC 抑制相关通路减少炎症因子的表达来达到改善肺动脉高压的症状。Young et al<sup>[25]</sup> 对 TLR4 敲除的动物实验研究和 Raychaudhuri<sup>[26]</sup> 的研究也同样发现类似结果,前者亦有可能和 TLR4 缺陷导致肺血管炎症反应易感性减弱,从而使肺动脉血压趋于正常。Bauer et al<sup>[27]</sup>

发现高迁移率族蛋白 B (high mobility group box 1, HMGB1) 可能为导致肺动脉高压的主要因素,其机制可能为激活 TLR4 信号通路,因此得出结论可以以 HMGB1 为治疗靶点,抑制其通过 TLR4 通路起作用而达到治疗肺动脉高压的作用。另外, Bauer et al<sup>[28]</sup> 发现减少血小板中 TLR4 的表达可以抑制慢性缺氧后肺动脉血管中 5-羟色胺的生成,减轻肺动脉血管平滑肌细胞增殖,从而改善肺动脉高压。

**2.4 肾脏** 原发性高血压引起肾功能的损害发生率逐年增高,成为导致末期肾病的一个重要原因,而高血压肾损害的发病机制未明确,有可能与 TLR4 等炎症通路密切相关。于是 Wada et al<sup>[29]</sup> 发现糖尿病性肾病的治疗可以 TLR4 作为新的分子靶标。汤天凤等<sup>[3]</sup> 和张世魁等<sup>[30]</sup> 均证明可通过下调 TLR4 表达水平,抑制 NF- $\kappa$ B 活化,且减少下游相关炎症介质的生成保护肾脏。

**2.5 肥胖** 超重和肥胖作为高血压的危险因素之一,已为大量研究工作所证实。曾有资料证明,如果人群体重指数 ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) 中位数自 25 降低至 23,则预计人群收缩压可下降 0.21 kPa。如果人群平均收缩压下降 0.27 kPa,即可使总死亡率下降 3%。减轻体重而降压的机制多样,有研究<sup>[31]</sup> 显示对于肥胖症高血压患者可能通过减轻肥胖症患者血清对 THP-1 单核细胞上 TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路的刺激而降低其血清的促炎症作用达到降压效果。另外对肥胖性高血压大鼠进行研究发现降低升高的收缩压机制可能是通过下调脂肪中的 Toll 样受体水平来发挥作用<sup>[10]</sup>。

有关高脂血症方面的研究<sup>[32]</sup> 表明低密度脂蛋白和氧化低密度脂蛋白可以激活肾素-血管紧张素系统及其受体 LDLR、LOX-1、TLR4。这些数据表明高胆固醇血症和高血压之间存在联系,通过干预 TLR4 信号通路可能改善血脂的同时调控血压。

#### 参考文献

- [1] Kaptoge S, Seshasai S R, Gao P, et al. Inflammatory cytokines and risk of coronary heart disease: new prospective study and updated meta-analysis [J]. Eur Heart J, 2014, 35(9): 578-89.
- [2] Savoia C, Schiffrin E L. Inflammation in hypertension [J]. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2006, 15(2): 152-8.
- [3] 汤天凤,周巧玲,朱姗姗,等. 福辛普利、氯沙坦对肾小管上皮细胞 TLR4 表达的影响 [J]. 中南大学学报(医学版), 2008, 33(10): 958-65.
- [4] 赵莉芹,黄洁丽,莹余,等. 坎地沙坦抑制脂多糖诱导的 toll

- 样受体 4 及下游炎症因子的表达增加—不依赖血管紧张素 II 1 型受体[J]. 生理学报, 2013, 65(6): 623–9.
- [5] Eissler R, Schmauderer C, Rusai K, et al. Hypertension augments cardiac Toll-like receptor 4 expression and activity [J]. *Hypertens Res*, 2011, 34(5): 551–8.
- [6] 姜 华. 高血压左室重构中 Toll 样受体 4/NF- $\kappa$ B 信号途径的作用[D]. 大连: 大连医科大学, 2006.
- [7] Wang R P, Yao Q, Xiao Y B, et al. Toll-like receptor 4/nuclear factor-kappa B pathway is involved in myocardial injury in a rat chronic stress model [J]. *Stress*, 2011, 14(5): 567–75.
- [8] 张竞之, 陈利国, 胡小勤, 等. 黄芪多糖对原发性高血压病血瘀证患者 Toll 样受体 4、核转录因子- $\kappa$ B 表达的影响 [J]. *中医杂志*, 2011, 52(15): 1286–304.
- [9] Chen X, Shi X, Zhang X, et al. Scutellarin attenuates hypertension-induced expression of brain Toll-like receptor 4/nuclear factor kappa B [J]. *Mediators Inflamm*, 2013, 2013: 432623.
- [10] 叶伊琳, 李 莉, 张敏敏. 肉桂对高脂饮食诱导的肥胖性高血压大鼠症状的改善及 Toll 样受体的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2013, 13(33): 606–8.
- [11] Lin P P, Hsieh Y M, Kuo W W, et al. Suppression of TLR-4-related inflammatory pathway and anti-fibrosis effects of probiotic-fermented purple sweet potato yogurt in hearts of spontaneously hypertensive rats [J]. *Chin J Physiol*, 2013, 56(3): 174–83.
- [12] Frangogiannis N G. The inflammatory response in myocardial injury, repair, and remodeling [J]. *Nat Rev Cardiol* 2014, 11(5): 255–65.
- [13] Hua J, peng Q, Wang J W, et al. Toll like receptor 4—potential transmembrane receptor contributes to the cardiac remodeling of hypertension [J]. *Chin J Pathophysiol*, 2007, 23(10): 1900–5.
- [14] Dange R B, Agarwal D, Masson G S, et al. Central blockade of TLR4 improves cardiac function and attenuates myocardial inflammation in angiotensin II-induced hypertension [J]. *Cardiovasc Res* 2014, 103(1): 17–27.
- [15] McCarthy C G, Gouloupoulou S, Wenceslau C F, et al. Toll-like receptors and damage-associated molecular patterns: novel links between inflammation and hypertension [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2014, 306(2): H184–96.
- [16] Cai W F, Zhang X W, Yan H M, et al. Intracellular or extracellular heat shock protein 70 differentially regulates cardiac remodeling in pressure overload mice [J]. *Cardiovasc Res*, 2010, 88(1): 140–9.
- [17] Fuentes-Antrás J, Ioan A M, Tuñón J, et al. Activation of Toll-Like receptors and inflammasome complexes in the diabetic cardiomyopathy-associated inflammation [J]. *Int J Endocrinol*, 2014, 2014: 847827.
- [18] 康晓敏, 吕宏娟, 王 霞, 等. Toll 样受体 4 在血管紧张素 II 所致高血压小鼠血管重构中的作用 [J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2013, 15(1): 67–70.
- [19] Sollinger D, Eissler R, Lorenz S, et al. Damage-associated molecular pattern activated Toll-like receptor 4 signalling modulates blood pressure in L-NAME-induced hypertension [J]. *Cardiovasc Res*, 2014, 101(3): 464–72.
- [20] Lin Y W, Huang C Y, Chen Y H, et al. GroEL1, a heat shock protein 60 of *Chlamydia pneumoniae*, impairs neovascularization by decreasing endothelial progenitor cell function [J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): e84731.
- [21] Thompson J A, Webb R C. Potential role of Toll-like receptors in programming of vascular dysfunction [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 125(1): 19–25.
- [22] Bomfim G F, Dos Santos R A, Oliveira M A, et al. Toll-like receptor 4 contributes to blood pressure regulation and vascular contraction in spontaneously hypertensive rats [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(11): 535–43.
- [23] Marketou M E, Kontaraki J E, Zacharis E A, et al. TLR2 and TLR4 gene expression in peripheral monocytes in nondiabetic hypertensive patients: the effect of intensive blood pressure-lowering [J]. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2012, 14(5): 330–5.
- [24] Wynants M, Vengethasamy L, Ronisz A, et al. NF-kappaB pathway is involved in CRP-induced effects on pulmonary arterial endothelial cells in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2013, 305(12): L934–42.
- [25] Young K C, Hussein S M, Dadiz R, et al. Toll-like receptor 4-deficient mice are resistant to chronic hypoxia-induced pulmonary hypertension [J]. *Exp Lung Res*, 2010, 36(2): 111–9.
- [26] Raychaudhuri B, Bonfield T L, Malur A, et al. Circulating monocytes from patients with primary pulmonary hypertension are hyporesponsive [J]. *Clin Immunol*, 2002, 104(2): 191–8.
- [27] Bauer E M, Shapiro R, Zheng H, et al. High mobility group box 1 contributes to the pathogenesis of experimental pulmonary hypertension via activation of Toll-like receptor 4 [J]. *Mol Med*, 2012, 18: 1509–18.
- [28] Bauer E M, Chanthaphavong R S, Sodhi C P, et al. Genetic deletion of toll-like receptor 4 on platelets attenuates experimental pulmonary hypertension [J]. *Circ Res*, 2014, 114(10): 1596–600.
- [29] Wada J, Makino H. Inflammation and the pathogenesis of diabetic nephropathy [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2013, 124(3): 139–52.
- [30] 张世魁, 张晓雪, 谢 萍. 高血压肾损害患者血 Toll 样受体 4 和肿瘤坏死因子  $\alpha$  的变化 [J]. *中华高血压杂志*, 2010, 18(12): 1148–51.
- [31] 姚 岚, 肖 扬, 刘石平, 等. TLR4/NF- $\kappa$ B 信号通路介导肥胖症患者血清的致炎作用 [J]. *中国动脉硬化杂志*, 2010, 18(11): 873–7.
- [32] Catar R A, Müller G, Heidler J, et al. Low-density lipoproteins induce the renin-angiotensin system and their receptors in human endothelial cells [J]. *Horm Metab Res*, 2007, 39(11): 801–5.