

Toll 样受体与心血管疾病关系的研究进展

徐丽 孙鹏

华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊医学科, 湖北武汉 430022

通信作者: 孙鹏, Email: sp_1111@126.com

【摘要】 Toll 样受体 (TLR) 是一种模式识别受体, 与微生物病原体相关模式分子 (PAMP) 和内源性炎症细胞表面分子相结合, 激活炎症细胞因子, 诱导多种信号通路, 也是非特异性免疫反应重要的组成部分。近年来, 与衰老、肥胖及营养过剩相关的心脏代谢性疾病的发病率急剧增加, 炎症与心脏代谢性疾病的联系已成为研究热点。无菌性慢性炎症是心脏代谢性疾病的重要原因。TLR 在慢性炎症激活和心脏代谢紊乱中均起重要作用, 调控 TLR 表达有望成为新型治疗靶点。本文通过总结 TLR 分类及信号途径、TLR 与动脉粥样硬化、TLR 与心力衰竭、TLR 干预的研究进展, 阐述心血管慢性炎症的管控与调节, 以期减少心血管疾病的发生发展。

【关键词】 动脉粥样硬化; 心力衰竭; Toll 样受体; 信号通路; 治疗

基金项目: 国家自然科学基金 (82002025, 82072137)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.04.025

Research progress on the relationship between Toll-like receptor and cardiovascular disease

Xu Li, Sun Peng

Department of Emergency, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China

Corresponding author: Sun Peng, Email: sp_1111@126.com

【Abstract】 Toll-like receptor (TLR) is a pattern recognition receptor that binds to microbial pathogens-associated molecular pattern and endogenous inflammatory cell surface molecules to activate inflammatory cytokines and induce a variety of signaling pathways. TLR is also an important part of non-specific immune response. Recently, the incidence of cardiac metabolic diseases related to aging, obesity and overnutrition has increased significantly, and the relationship between inflammation and cardiac metabolic diseases has become a novel research focus. Aseptic chronic inflammation is an important cause of cardiac metabolic diseases. TLR plays an important role in the activation of chronic inflammation and cardiometabolic disorders, and the regulation of TLR expression is expected to be a new therapeutic target. This paper summarizes the research progress of TLR classification and signaling pathway, TLR and atherosclerosis, TLR and heart failure, and TLR intervention, and expounds the control and regulation of chronic cardiovascular inflammation, aiming to reduce the occurrence and development of cardiovascular diseases.

【Key words】 Atherosclerosis; Heart failure; Toll-like receptor; Signal pathway; Treatment

Fund program: National Natural Science Foundation in China (82002025, 82072137)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.04.025

Toll 样受体 (Toll-like receptor, TLR) 的发现是免疫学发展的里程碑之一, 曾与树突状细胞的发现一起获得了 2011 年诺贝尔生理医学奖^[1]。TLR 是非特异性免疫反应中的重要成分之一, 通过结合微生物病原体相关分子模式 (pathogens-associated molecular pattern, PAMP) 结构, 激活相关信号通路, 并与心脏代谢性疾病的发生有关。心肌缺氧是无菌性慢性炎症的主要原因。血管系统的慢性炎症是由高血压、糖尿病和血脂异常等危险因素作用下内皮功能障碍所引发, 最终导致动脉粥样硬化^[2], 但控制这些危险因素后仍留有发病风险。有证据表明, 先天免疫系统在血管炎症中发挥重要作用^[3]。

1 TLR 分类及信号途径

TLR 是一种模式识别受体 (pattern recognition receptor, PRR), 高度保守, 可与 PAMP 相结合^[4]。迄今为止, 已在人类鉴定出 10 个、在小鼠中鉴定出 12 个功能性 TLR。TLR 根据其在细胞内或细胞上的定位分为 2 类: ① 细胞表

面 TLR, 包括 TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6 和 TLR11, 主要结合细菌上的蛋白质和细胞膜表面的脂质、脂蛋白; ② 细胞内识别病毒和细菌核酸的 TLR, 包括 TLR3、TLR7、TLR8 和 TLR9。后者在细胞内囊泡中表达, 如核内体、溶酶体和内质网^[5]。

TLR 为 1 型跨膜糖蛋白, 由细胞外、跨膜和细胞内信号域组成, 在质膜或细胞内溶酶体中表达。TLR 与白细胞介素-1 (interleukin-1, IL-1) 受体有同源性, 与 Toll/IL-1 受体 (Toll/IL-1 receptor, TIR) 结构域有其共享通路^[6]。与配体结合后, TLR 信号级联由 TIR 结构域启动连接分子, 包括髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)、诱导 β 干扰素 (interferon- β , IFN- β) 的 TIR 结构域连接分子 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF) 等^[7]。MyD88 可激活 IL-1 受体相关激酶 (IL-1 receptor associated kinases, IRAK、IRAK-1 和 IRAK-4)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6 (tumor necrosis factor receptor-associated factor 6,

TRAF6)^[8-9]、转化生长因子- β 激活激酶 1 (transforming growth factor- β activated kinase 1, TAK1)、TAK1 结合蛋白-1 (TAK1-binding proteins, TAB1、TAB2 和 TAB3) 的复合物。TAK1/TAB 复合物可激活丝裂素活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 和核转录因子- κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路^[10], 然后激活一系列促炎细胞因子和趋化因子^[11]。

TLR3 和 TLR4 除了参与 MyD88 通路转导外, 还参与 MyD88 非依赖通路信号转导, 包含 TRIF 和 IFN 调节因子 3 (IFN regulatory factor 3, IRF3) 及 TLR 衔接蛋白^[12-13]。TRIF 依赖性 TLR4 信号转导产生有抗病毒和抗增殖活性的 IFN-I^[14-15]。TLR 各个信号之间的平衡对于维持正常的免疫功能至关重要。

2 TLR 与动脉粥样硬化

免疫系统对动脉粥样硬化的发生发展有重要影响。动脉粥样硬化是慢性血管炎症, 由内皮损伤和炎症信号激活引发^[16]。随后, 一系列信号分子转导及白细胞激活与迁移, 导致动脉粥样硬化斑块的形成。这个过程涉及先天免疫系统。先天免疫功能的核心是免疫活性细胞 (如组织巨噬细胞和内皮细胞) 启动 PAMP 或疾病相关分子模式 (disease-associated molecular pattern, DAMP) 的识别。PAMP 由细菌或病毒来源的分子激活, 而 DAMP 是由细胞损伤或内源信号刺激释放, 如热休克蛋白 (heat shock protein, HSP)^[17]。PAMP 和 DAMP 共同激发炎症和免疫反应^[18]。

内皮 TLR2 的表达和激活可能发生在血流湍流的区域, 如主动脉分支和血管病变易发生区域。在动脉粥样硬化内皮细胞中 TLR2、TLR1 和 TLR4 的表达水平明显增加^[19]。TLR2 表达抑制被认为有动脉粥样硬化保护作用^[20]。

在氧化型低密度脂蛋白 (oxidized-low density lipoprotein, ox-LDL) 诱导的巨噬细胞分化为泡沫细胞中检测到 TLR4^[21]。ox-LDL 诱导的血管平滑肌细胞炎症细胞因子中也可检测到 TLR4^[22-23]。

Wnt 糖蛋白家族 (如 Wnt5a) 与 TLR2 和 TLR4 在晚期动脉粥样硬化斑块的巨噬细胞表面呈现^[24]。ox-LDL 可诱导 Wnt5a mRNA 表达, 这与人类动脉粥样硬化病变的严重程度相关^[25]。Wnt5a 与小鼠巨噬细胞中胆固醇转运的调节有关^[26]。最近研究显示, Wnt5a 通路在泡沫细胞形成和 ox-LDL 摄取中发挥着关键作用^[27]。

在富含脂质的斑块中, 巨噬细胞最先表达 TLR4, ox-LDL 可促使其上调^[28]。糖尿病患者血中 TLR2 表达增强, 而 TLR2/TLR4 可促进肥胖及动脉粥样硬化患者的炎症反应^[29-30]。在 TLR2 和 TLR4 缺陷小鼠模型中, 脂质斑块的炎症细胞浸润和炎症细胞活动减少。TLR2 和 TLR4 可诱导晚期动脉粥样硬化斑块中 Wnt5a 的表达, 从而导致炎症过程的激活。

虽然 TLR2 和 TLR4 在细胞表面表达, 但 TLR9 定位于各种细胞类型的内质网^[31]。在内质网中, TLR9 能识别并结合微生物 DNA 序列中未甲基化的寡脱氧核苷酸 CpG 基因

序列, 并引发炎症反应^[32]。未甲基化的 CpG 基因序列在真核生物基因组中很少见, 但在原核生物中却很丰富。TLR9 除了识别细菌 DNA 外, 与动脉粥样硬化的发生发展也有关。TLR9 的激活通过 NF- κ B 和 IRF7 依赖性途径促使小鼠巨噬细胞向泡沫细胞转化^[33]。这个过程被肝 X 受体的激活所抑制, 肝 X 受体是脂质和碳水化合物代谢的转录调节因子^[34]。浆细胞样树突状细胞中含有的 CpG 核苷酸序列激活 TLR9 会刺激 IFN- α 分泌, 并增强 CD4 T 细胞对血管平滑肌细胞的作用^[35]。

此外, TLR9 激动剂 ODN1826 可促进载脂蛋白 E 缺陷巨噬细胞激活, 部分是通过 MAPK 信号转导^[36-37]。研究表明, 通过 TLR9 通路激活浆细胞样树突状细胞, 可导致血管病变的发展, 也可通过识别血管损伤释放的 DNA 片段在动脉粥样硬化中发挥作用, TLR9 的激活可影响血管机械损伤后新内膜形成, 高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein B1, HMGB1) 抗体能阻断其作用^[31]。

3 TLR 与心力衰竭

TLR 信号转导可分为 2 条通路, 即 MyD88 依赖通路和 MyD88 非依赖性通路^[32-34]。除 TLR3 外, 所有 TLR 都与衔接蛋白 MyD88 相互作用。TLR3 以 TRIF 作为 MyD88 非依赖通路的连接蛋白, 而 TLR4 可触发 MyD88 依赖和 MyD88 非依赖通路^[35]。这些信号通路可激活许多转录因子, 诱导促炎细胞因子和 IFN 的产生^[31, 36]。

TLR mRNA 在人心脏中的相对表达水平遵循以下顺序: TLR4>TLR2>TLR3>TLR5>TLR1>TLR6>TLR7>TLR8>TLR9>TLR10^[37]。这些 TLR 不仅呈现不同的表达水平, 而且在心力衰竭的发展中发挥不同的功能。

心力衰竭时 PAMP 和 DAMP 可激活心肌细胞中的 TLR。心肌细胞可表达多种 TLR, 主要有 TLR2、TLR3、TLR4 和 TLR9。DAMP 和 PAMP 分子, 包括内毒素、HSP60、HMGB1、活性氧 (reactive oxygen species, ROS)、脂蛋白、病毒 RNA 和线粒体 DNA (mitochondrial DNA, mtDNA) 均参与了心力衰竭的发生。脂蛋白可激活 TLR2, 内毒素、HSP60、HMGB1、ROS 可激活 TLR4, 双链 RNA (double stranded RNA, dsRNA) 可被 TLR3 识别, TLR9 可识别 mtDNA 诱导的免疫反应。MyD88 依赖性和非依赖性通路是 2 个主要的 TLR 信号转导途径。TLR2 和 TLR9 使用 Myd88 依赖性途径, TLR3 常使用 MyD88 非依赖性途径, TLR4 使用 MyD88 和 TRIF 作为连接蛋白。TLR3 和 TLR9 主要位于细胞核内^[38]。在 MyD88 依赖性信号通路中, 刺激 TLR 会触发 MyD88 的表达, MyD88 又会募集 IRAK 家族, 随后, TRAF6 通过与磷酸化 IRAK 结合而被募集到受体复合物中。TRAF6 的泛素化可诱导 TAK1 激活, TAK1 磷酸化 MAPK 激酶和 NF- κ B 抑制蛋白激酶 [NF- κ B inhibitor (I κ B) kinases, IKK- α 、IKK- β 和 IKK- γ], 然后 IKK 结合物磷酸化 I κ B, 再泛素化并随后降解。该结果允许 NF- κ B 移位至细胞核并诱导其靶基因表达。TRIF 通过 TLR3 和 TLR4 在 MyD88 非依赖性途径中发挥重要作用。TRIF 与 TRAF6 相互作用, 后者可激活 TANK 结合激酶 1

(TANK-binding kinase 1, TBK1) 和 IKK- ϵ 磷酸化转录因子 IRF。TRIF 还可促进 NF- κ B 激活,也可募集 TRAF6 并激活 TAK1,后者又可激活 NF- κ B 和 MAPK 通路。这些信号通路可诱导炎症细胞损伤和死亡,导致心力衰竭的发生发展^[38]。

4 TLR 的干预进展

TLR 在各种炎症性疾病中发挥重要作用,因此 TLR 作为治疗靶点受到越来越多的关注。使用靶向 TLR4 的小分子 TAK242 进行了 2 项 III 期临床试验^[39]。第一项试验 (NCT00143611) 具有良好的耐受性,但由于与对照组比较未能有效降低血清细胞因子 IL-6、IL-8 和 TNF- α 水平,导致满意度不高^[7]。另一项试验 (NCT00633477) 因商业决策而结束。此后, TAK242 一直未进行临床开发。相比之下,靶向核内体 TLR 的药物备受关注。一组抗疟药,如氯喹、硫酸羟氯喹和奎纳克林已在临床上用于治疗自身免疫性疾病。这些药物均具有弱碱性,会积聚在酸性细胞内(如核内体和溶酶体),并调节这些细胞囊泡中的 pH 值,从而抑制自身抗原呈递和核内 TLR 信号 (TLR7~9)^[8]。

除了对自身免疫性疾病的影响外,临床前研究还表明,这些药物对心血管疾病有益。如用氯喹预处理可改善短暂性全脑缺血大鼠模型的脑缺血症状^[40],长期使用硫酸羟氯喹治疗也可减轻系统性红斑狼疮动物模型的高血压程度和 endothelial 功能障碍^[10]。具有特定序列的寡核苷酸也可作为核内体 TLR 拮抗剂,因为核内体 TLR 可识别核酸结构。这些寡核苷酸可以通过抑制 TLR 与其配体的结合来阻断 TLR 的信号转导。基于此,在基础和临床研究中已开发出多种类型的寡核苷酸用于治疗包括系统性红斑狼疮和斑块状银屑病等自身免疫性疾病^[11,41]。因此,控制 TLR9 信号通路可抑制心肌代谢性疾病。前期的研究表明,几种类型的 TLR9 寡核苷酸对动物模型中心肌代谢疾病的发展有抑制作用。此外,其他研究表明,靶向 HMGB1 或 CD4 抗体可减弱 TLR9 介导的动脉粥样硬化的形成^[42]。靶向由 TLR9 介导的免疫反应有可能作为一种治疗策略来控制疾病相关的炎症反应。

5 小结与展望

近几十年来,与衰老、肥胖和营养过剩相关的心血管代谢紊乱的患病率和发病率急剧增加。这种变化可能会导致生理过程转变为病理事件。心脏代谢紊乱中慢性炎症起重要作用,其中有多种细胞和分子机制参与其中。DAMP 对先天免疫系统的激活有助于慢性炎症的发展。TLR 被称为内源 DAMP 片段的传感器,在免疫细胞的促炎激活和心脏代谢紊乱的发病机制中起重要作用。未来应深入研究心血管慢性炎症的管控与调节,以期减少心血管疾病的发生发展。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Ciechanover AJ, Sznajder JL. Innate and adaptive immunity: the 2011 Nobel Prize in physiology or medicine [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184 (11): i-ii. DOI: 10.1164/rccm.201111-1930ED.
- [2] Libby P. Inflammation in atherosclerosis [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2012, 32 (9): 2045-2051. DOI: 10.1161/ATVBAHA.108.179705.
- [3] Hansson GK, Libby P, Schönbeck U, et al. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis [J]. Circ Res, 2002, 91 (4): 281-291. DOI: 10.1161/01.res.0000029784.15893.10.
- [4] Zindl J, Kubel P. DAMPs, PAMPs, and LAMPs in immunity and sterile inflammation [J]. Annu Rev Pathol, 2020, 15: 493-518. DOI: 10.1146/annurev-pathmechdis-012419-032847.
- [5] Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis [J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9: 73-102. DOI: 10.1146/annurev-pathol-020712-163936.
- [6] Cole JE, Georgiou E, Monaco C. The expression and functions of toll-like receptors in atherosclerosis [J]. Mediators Inflamm, 2010, 2010: 393946. DOI: 10.1155/2010/393946.
- [7] Takeda K, Akira S. TLR signaling pathways [J]. Semin Immunol, 2004, 16 (1): 3-9. DOI: 10.1016/j.simm.2003.10.003.
- [8] Gohda J, Matsumura T, Inoue J. Cutting edge: TNFR-associated factor (TRAF) 6 is essential for MyD88-dependent pathway but not Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor-inducing IFN- β (TRIF)-dependent pathway in TLR signaling [J]. J Immunol, 2004, 173 (5): 2913-2917. DOI: 10.4049/jimmunol.173.5.2913.
- [9] 徐丽, 孙鹏. 脓毒症相关性急性肾损伤的识别和管理 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (2): 221-224. DOI: 10.3760/cma.j.cn.121430-20220808-00725.
- [10] Wang C, Deng L, Hong M, et al. TAK1 is a ubiquitin-dependent kinase of MKK and IKK [J]. Nature, 2001, 412 (6844): 346-351. DOI: 10.1038/35085597.
- [11] Ghosh S, May MJ, Kopp EB. NF- κ B and Rel proteins: evolutionarily conserved mediators of immune responses [J]. Annu Rev Immunol, 1998, 16: 225-260. DOI: 10.1146/annurev.immunol.16.1.225.
- [12] Kawasaki T, Kawai T. Toll-like receptor signaling pathways [J]. Front Immunol, 2014, 5: 461. DOI: 10.3389/fimmu.2014.00461.
- [13] Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent toll-like receptor signaling pathway [J]. Science, 2003, 301 (5633): 640-643. DOI: 10.1126/science.1087262.
- [14] Uematsu S, Akira S. Toll-like receptors and type I interferons [J]. J Biol Chem, 2007, 282 (21): 15319-15323. DOI: 10.1074/jbc.R700009200.
- [15] 陶伍元, 邓柳霞, 李晓萍. 脓毒症急性肾损伤患者血清 miR-125b-5p 的表达水平及意义 [J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14 (3): 299-302. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.03.019.
- [16] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. Nat Immunol, 2010, 11 (5): 373-384. DOI: 10.1038/ni.1863.
- [17] Falck-Hansen M, Kassiteridi C, Monaco C. Toll-like receptors in atherosclerosis [J]. Int J Mol Sci, 2013, 14 (7): 14008-14023. DOI: 10.3390/ijms140714008.
- [18] Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease [J]. Nat Clin Pract Cardiovasc Med, 2007, 4 (8): 444-454. DOI: 10.1038/ncpcardio0938.
- [19] Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance [J]. J Clin Invest, 2006, 116 (7): 1793-1801. DOI: 10.1172/JCI29069.
- [20] Strissel KJ, Stancheva Z, Miyoshi H, et al. Adipocyte death, adipose tissue remodeling, and obesity complications [J]. Diabetes, 2007, 56 (12): 2910-2918. DOI: 10.2337/db07-0767.
- [21] Isner JM, Kearney M, Bortman S, et al. Apoptosis in human atherosclerosis and restenosis [J]. Circulation, 1995, 91 (11): 2703-2711. DOI: 10.1161/01.cir.91.11.2703.
- [22] Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis [J]. Curr Opin Lipidol, 2003, 14 (5): 469-475. DOI: 10.1097/00041433-200310000-00007.
- [23] 孙姗姗, 李培军, 李博, 等. 脓毒症心肌损伤中 Toll 样受体 4 和 JNK 信号通路对细胞凋亡的作用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (2): 151-156. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.02.006.
- [24] Pollack Y, Kasir J, Shemer R, et al. Methylation pattern of mouse mitochondrial DNA [J]. Nucleic Acids Res, 1984, 12 (12): 4811-4824. DOI: 10.1093/nar/12.12.4811.
- [25] Cardon LR, Burge C, Clayton DA, et al. Pervasive CpG suppression in animal mitochondrial genomes [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 1994, 91 (9): 3799-3803. DOI: 10.1073/pnas.91.9.3799.
- [26] Kamfar S, Alavian SM, Houshmand M, et al. Liver mitochondrial DNA copy number and deletion levels may contribute to nonalcoholic fatty liver disease susceptibility [J]. Hepat Mon, 2016, 16 (12): e40774. DOI: 10.5812/hepatmon.40774.

- [27] Grazioli S, Pugin J. Mitochondrial damage-associated molecular patterns: from inflammatory signaling to human diseases [J]. Front Immunol, 2018, 9: 832. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00832.
- [28] Xu XH, Shah PK, Faure E, et al. Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid-rich atherosclerotic plaques and upregulated by oxidized LDL [J]. Circulation, 2001, 104 (25): 3103–3108. DOI: 10.1161/hc5001.100631.
- [29] Scholtes VP, Versteeg D, de Vries JP, et al. Toll-like receptor 2 and 4 stimulation elicits an enhanced inflammatory response in human obese patients with atherosclerosis [J]. Clin Sci (Lond), 2011, 121 (5): 205–214. DOI: 10.1042/CS20100601.
- [30] 边毓尧, 修明文, 侯婧. 急性 ST 段抬高型心肌梗死患者早期血浆 NLRP3 炎性小体和炎症因子的变化及其临床意义 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30 (2): 175–179. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.02.010.
- [31] Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA [J]. Nature, 2000, 408 (6813): 740–745. DOI: 10.1038/35047123.
- [32] Dalpke A, Frank J, Peter M, et al. Activation of toll-like receptor 9 by DNA from different bacterial species [J]. Infect Immun, 2006, 74 (2): 940–946. DOI: 10.1128/IAI.74.2.940–946.2006.
- [33] Sorrentino R, Morello S, Chen S, et al. The activation of liver X receptors inhibits toll-like receptor-9-induced foam cell formation [J]. J Cell Physiol, 2010, 223 (1): 158–167. DOI: 10.1002/jcp.22022.
- [34] Baranowski M. Biological role of liver X receptors [J]. J Physiol Pharmacol, 2008, 59 Suppl 7: 31–55.
- [35] Niessner A, Sato K, Chaikof EL, et al. Pathogen-sensing plasmacytoid dendritic cells stimulate cytotoxic T-cell function in the atherosclerotic plaque through interferon- α [J]. Circulation, 2006, 114 (23): 2482–2489. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.642801.
- [36] Ohto U, Shibata T, Tanji H, et al. Structural basis of CpG and inhibitory DNA recognition by Toll-like receptor 9 [J]. Nature, 2015, 520 (7549): 702–705. DOI: 10.1038/nature14138.
- [37] Ohto U, Ishida H, Shibata T, et al. Toll-like receptor 9 contains two DNA binding sites that function cooperatively to promote receptor dimerization and activation [J]. Immunity, 2018, 48 (4): 649–658.e4. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.03.013.
- [38] Reddy KS. Cardiovascular disease in non-Western countries [J]. N Engl J Med, 2004, 350 (24): 2438–2440. DOI: 10.1056/NEJMp048024.
- [39] Finegold JA, Asaria P, Francis DP. Mortality from ischaemic heart disease by country, region, and age: statistics from World Health Organisation and United Nations [J]. Int J Cardiol, 2013, 168 (2): 934–945. DOI: 10.1016/j.ijcard.2012.10.046.
- [40] Muzio M, Ni J, Feng P, et al. IRAK (Pelle) family member IRAK-2 and MyD88 as proximal mediators of IL-1 signaling [J]. Science, 1997, 278 (5343): 1612–1615. DOI: 10.1126/science.278.5343.1612.
- [41] Matsunaga N, Tsuchimori N, Matsumoto T, et al. TAK-242 (resatorvid), a small-molecule inhibitor of Toll-like receptor (TLR) 4 signaling, binds selectively to TLR4 and interferes with interactions between TLR4 and its adaptor molecules [J]. Mol Pharmacol, 2011, 79 (1): 34–41. DOI: 10.1124/mol.110.068064.
- [42] Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis [J]. Crit Care Med, 2010, 38 (8): 1685–1694. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181e7c5c9.

(收稿日期: 2023-06-27)

(责任编辑: 邸美仙)

• 读者 • 作者 • 编者 •

《中国中西医结合急救杂志》关于研究设计的写作要求

调查设计应交代是前瞻性、回顾性还是横断面调查研究; 试验设计应交代具体的设计类型, 如属于自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计或正交设计等; 临床试验设计应交代属于第几期临床试验, 采用了何种盲法措施, 受试对象的纳入、排除和剔除标准等, 并提供临床试验注册机构的名称和注册号。临床试验注册号应是从 WHO 认证的一级临床试验注册中心获得的全球唯一的注册号。临床试验注册号排印在基金项目下方, 以“临床试验注册”(Trial Registration)为标题(字体、字号与摘要的其他小标题相同), 写出注册机构名称和注册号。前瞻性临床试验研究的论著摘要应含有 CONSORT 声明(Consolidated Standards of Reporting Trials, <http://www.consort-statement.org/home>)列出的基本要素。应交代如何控制重要的非试验因素的干扰和影响。

《中国中西医结合急救杂志》关于中、英文摘要的写作要求

除消息类文章外, 所有类型论文在正文前应有内容、格式相同的中、英文摘要。论著、临床经验类文章采用结构式摘要, 包括目的(Objective)、方法(Methods)、结果(Results, 应给出主要数据和统计值)及结论(Conclusions)四部分, 各部分冠以相应的标题。指南、共识、述评、专家论坛、发明与专利、临床病例、综述类文章可采用指示性摘要。摘要采用第三人称撰写, 不用“本文”等主语。英文摘要前需列出英文题名, 全部作者姓名(汉语拼音, 姓和名均首字母大写, 双字名中间不加连字符), 全部作者工作单位名称、所在城市名、邮政编码和国名。通信作者在单位名称后应另起一行, 以“Corresponding author”字样开头, 注明其电子邮箱。示例如下:

Safety criteria for early goal-oriented rehabilitation exercise in patients undergoing mechanical ventilation in intensive care unit: a systematic review

Ding Nannan¹, Yao Li¹, Zhang Zhigang¹, Yang Liping¹, Jiang Lingjie¹, Jiang Biantong¹, Wu Yuchen¹, Zhang Caiyun², Tian Jinhui³

¹Department of Intensive Care Unit, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; ²Department of Nursing, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; ³Evidence-Based Medicine Center, Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

Corresponding author: Zhang Zhigang, Email: zzg3444@163.com