

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2020.23.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201116.1058.006.html\(2020-11-16\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20201116.1058.006.html(2020-11-16))

## 血清 MyD88 和 PD-1 水平对慢性心力衰竭患者心功能的影响研究\*

刘小娟, 钱海英, 沈 彬, 朱正炎

(北京市顺义区医院心内科 101300)

**[摘要]** **目的** 探讨慢性心衰(CHF)患者血清中髓样分化因子 88(MyD88)、细胞程序性死亡受体-1(PD-1)水平与心功能的关系。**方法** 选取 2017 年 3 月至 2019 年 2 月该院收治的 CHF 患者 112 例为研究对象,同期健康体检者 116 例作为对照。分别采集 CHF 患者和健康体检者血清标本,ELISA 检测血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平,心脏彩色超声仪测定左室舒张末期内径(LVEDD)和左室射血分数(LVEF),Guyatt 方案测定 6 min 步行距离,分析 CHF 患者血清中 MyD88、PD-1 水平与 LVEDD、LVEF、6 min 步行距离的相关性。**结果** 与对照组相比,CHF 组患者血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平和 LVEDD 均明显升高,LVEF、6 min 步行距离均明显降低( $P < 0.05$ )。随着 CHF 患者心功能等级的提升,CHF 组患者血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平和 LVEDD 均明显升高,LVEF、6 min 步行距离均明显降低( $P < 0.05$ )。CHF 患者血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平与 LVEF、6 min 步行距离均呈负相关( $P < 0.05$ ),血清 MyD88、PD-1 水平与血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均呈正相关( $P < 0.05$ )。**结论** MyD88、PD-1 水平与心功能指标关系密切,可能为心力衰竭临床治疗提供一定的理论价值。

**[关键词]** 心力衰竭;髓样分化因子 88;细胞程序性死亡受体-1;心功能;相关性分析

**[中图分类号]** R541.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2020)23-3897-05

## Effects of serum MyD88 and PD-1 levels on cardiac function in patients with chronic heart failure\*

LIU Xiaojuan, QIAN Haiying, SHEN Bin, ZHU Zhengyan

(Department of Cardiology, Shunyi District Hospital, Beijing 101300, China)

**[Abstract]** **Objective** To detect the correlations between serum myeloid differentiation factor 88 (MyD88), programmed death 1 (PD-1) with cardiac function in patients with chronic heart failure (CHF). **Methods** A total of 112 CHF patients admitted to our hospital from March 2017 to February 2019 were selected as study subjects, and 116 healthy people in the same period were selected as the control group. Serum samples were collected from CHF patients and healthy people. The expression levels of MyD88, PD-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  in serum were detected by ELISA, the left ventricular end-diastolic diameter (LVEDD) and left ventricular ejection fraction (LVEF) were measured by color echocardiography, the 6-min walking distance was measured by Guyatt protocol and the correlations between the expressions of MyD88, PD-1 in serum of CHF patients and heart function indexes such as LVEDD, LVEF and 6-min walking distance were analyzed. **Results** Compared with the control group, the expression levels of serum MyD88, PD-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and LVEDD in the CHF group were significantly higher, and the LVEF and 6-min walking distance was significantly lower ( $P < 0.05$ ). With the improvement of cardiac function grade in CHF patients, the expression levels of serum MyD88, PD-1, IL-6, TNF- $\alpha$  and LVEDD in CHF patients increased significantly, and LVEF and 6-min walking distance decreased significantly ( $P < 0.05$ ). The expression levels of serum MyD88, PD-1, IL-6 and TNF- $\alpha$  in CHF patients were negatively correlated with LVEF and 6-min walking distance ( $P < 0.05$ ), while the expression levels of MyD88 and PD-1 were positively correlated with IL-6 and TNF- $\alpha$  ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** MyD88

and PD-1 are closely related to cardiac function indicators, which provide theoretical value for the clinical treatment of heart failure.

**[Key words]** heart failure; myeloid differentiation factor 88; programmed cell death receptor-1; cardiac function; correlation analysis

慢性心力衰竭(chronic heart failure, CHF)是各种器质性心脏病发展的终末阶段,由于心室存在心脏疾病,长期承受压力负荷,从而导致心功能不全、心力衰竭并呈现出稳定持续存在的状态,起病急,病死率高,严重威胁人们的健康<sup>[1-2]</sup>。研究显示,多种心血管疾病可能与自身免疫失衡有关,所以,寻找 CHF 免疫调节治疗的靶点至关重要<sup>[3]</sup>。髓样分化因子 88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)是介导 Toll 样受体(TLRs)传导的关键衔接蛋白,参与调节机体免疫平衡,导致多种心血管疾病发生<sup>[4-5]</sup>。细胞程序性死亡受体-1(programmed death 1, PD-1)作为跨膜糖蛋白,可传递负性协同刺激信号,介导炎症调节机制,维持外周免疫耐受,参与包括冠心病、心房颤动等多种心血管疾病的发生、发展过程<sup>[6-7]</sup>。二者在其他心血管疾病中的作用有所提及,但在 CHF 患者体内的表达情况极少被报道。因此本研究检测 CHF 患者血清中 MyD88、PD-1 水平,测定心功能指标,探讨二者与 CHF 患者心功能的关系。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取 2017 年 3 月至 2019 年 2 月本院收治的 CHF 患者 112 例为研究对象,男 62 例,女 50 例;年龄 36~80 岁,平均(62.34±2.63)岁;体重指数 22~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.56±1.46)kg/m<sup>2</sup>。按照纽约心脏病协会标准<sup>[8]</sup>将 CHF 患者分为心功能 I 级(26 例)、心功能 II 级(34 例)、心功能 III 级(28 例)、心功能 IV 级(24 例)。纳入标准:(1)CHF 符合《中国心力衰竭诊断和治疗指南(2014)》诊断标准<sup>[9]</sup>;(2)年龄 18~80 岁;(3)患者及其家属知情并签署纸质版知情同意书;(4)经过医院伦理委员会批准。排除标准:(1)具有认知功能障碍、其他严重器质性病变、精神疾病、自身免疫性疾病、恶性肿瘤或重要脏器功能障碍;(2)年龄不足 18 岁或超过 80 岁;(3)临床资料不全;(4)孕期或哺乳期妇女;(5)具有超声检查禁忌证或不能配合检查;(6)影响 MyD88、PD-1 化验结果的合并症患者;(7)3 个月内参加其他临床试验。选取健康体检者 116 例为对照,男 64 例,女 52 例;年龄 34~83 岁,平均(61.95±2.76)岁;体重指数 21~26 kg/m<sup>2</sup>,平均(23.68±1.59)kg/m<sup>2</sup>。两组患者年龄、体重指数比较差异均无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 血清标本的收集

于清晨静息状态下抽取 CHF 患者及健康体检者空腹外周静脉血 5 mL,置于无菌、无 RNA 酶的 EDTA 试管中,在 4 °C 条件下于离心机内 3 000 r/min 离心 10 min,吸取上层血清 0.3~0.4 mL 于无菌 Eppendorf 管中,做好序号标记后放入 -80 °C 低温冰箱中冻存备用。

#### 1.2.2 ELISA 检测血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平

所用 ELISA 试剂盒均为美国 Genzyme 公司生产,检测仪器使用奥地利 ClinBio128 型酶标仪。将待检标本从冰箱中取出于室温静置 10 min,采用 ELISA 检测患者血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平,试验方法按照试剂盒说明书进行。采用酶标仪在 450 nm 波长处测定吸光度值,重复 3 次,取平均值,根据标准液吸光度结果与标准液浓度绘制出标准曲线并得出换算方程,计算 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平。

#### 1.2.3 心功能指标的测定

患者及健康体检者取左侧卧位,取心尖标准四腔切面,采用美国 ACUSON128XP/10 心脏彩色超声仪,行单平面改良 Simpson 法,检测左室舒张末期内径(LVEDD)和左室射血分数(LVEF)。通过 6 min 步行试验<sup>[10]</sup>,测量患者及健康体检者的 6 min 内最大步行距离。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS24.0 统计软件进行分析。计量资料以  $\bar{x}\pm s$  表示,两组比较采用  $t$  检验,多组比较采用单因素方差分析,差异有统计学意义后进一步两两比较采用 LSD- $t$  检验。Pearson 法分析 CHF 患者血清中 MyD88、PD-1 与心功能的相关性。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平

与对照组相比,CHF 组患者血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均明显升高( $P<0.05$ ),见表 1。

### 2.2 两组心功能指标比较

与对照组相比,CHF 组患者的 LVEDD 明显升高,LVEF、6 min 步行距离明显降低( $P<0.05$ ),见表 2。

### 2.3 不同心功能等级 CHF 患者血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平

不同心功能等级 CHF 患者血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平的差异有统计学意义( $P<0.05$ )。

随着心功能等级的升高,CHF 患者血清中的 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平明显升高( $P < 0.05$ ),见表 3。

表 1 两组血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	MyD88 (ng/mL)	PD-1 (ng/mL)	IL-6 (pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
对照组	116	1.95 $\pm$ 0.63	19.56 $\pm$ 3.57	58.78 $\pm$ 14.05	40.18 $\pm$ 12.53
CHF 组	112	3.36 $\pm$ 1.17	45.23 $\pm$ 5.46	99.62 $\pm$ 29.67	76.14 $\pm$ 27.94
<i>t</i>		11.383	42.158	13.356	12.611
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

## 2.4 不同心功能等级 CHF 患者心功能指标比较

不同心功能等级 CHF 患者血清中心功能指标差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。随着心功能等级的升

高,CHF 患者的 LVEDD 明显升高,LVEF 明显降低,6 min 步行距离降低( $P < 0.05$ ),见表 4。

表 2 两组心功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	LVEDD(mm)	LVEF(%)	6 min 步行距离(m)
对照组	116	30.79 $\pm$ 1.96	65.86 $\pm$ 8.54	398.78 $\pm$ 64.45
CHF 组	112	38.56 $\pm$ 2.54	41.53 $\pm$ 9.56	345.58 $\pm$ 72.24
<i>t</i>		25.912	20.282	5.872
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001

## 2.5 CHF 患者血清中 IL-6、TNF- $\alpha$ 水平与心功能指标的相关性

CHF 患者血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平与 LVEDD 均呈正相关( $P < 0.05$ ),与 LVEF、6 min 步行距离均呈负相关( $P < 0.05$ ),见表 5。

表 3 不同心功能等级 CHF 患者血清中 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	MyD88(ng/mL)	PD-1(ng/mL)	IL-6(pg/mL)	TNF- $\alpha$ (pg/mL)
心功能 I 级	26	2.04 $\pm$ 0.69	36.68 $\pm$ 4.63	74.66 $\pm$ 17.58	53.07 $\pm$ 15.33
心功能 II 级	34	2.91 $\pm$ 1.02 <sup>a</sup>	43.65 $\pm$ 4.87 <sup>a</sup>	91.03 $\pm$ 20.85 <sup>a</sup>	66.72 $\pm$ 18.19 <sup>a</sup>
心功能 III 级	28	3.72 $\pm$ 1.12 <sup>ab</sup>	49.63 $\pm$ 4.97 <sup>ab</sup>	107.84 $\pm$ 22.61 <sup>ab</sup>	82.38 $\pm$ 22.72 <sup>ab</sup>
心功能 IV 级	24	4.78 $\pm$ 1.22 <sup>abc</sup>	54.69 $\pm$ 5.12 <sup>abc</sup>	129.23 $\pm$ 25.28 <sup>abc</sup>	107.18 $\pm$ 25.93 <sup>abc</sup>
<i>F</i>		32.727	64.342	29.641	32.004
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与心功能 I 级相比;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与心功能 II 级相比;<sup>c</sup>: $P < 0.05$ ,与心功能 III 级相比。

表 4 不同心功能等级 CHF 患者心功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	<i>n</i>	LVEDD(mm)	LVEF(%)	6 min 步行距离(m)
心功能 I 级	26	33.96 $\pm$ 2.05	50.45 $\pm$ 8.79	393.78 $\pm$ 65.46
心功能 II 级	34	37.26 $\pm$ 2.14 <sup>a</sup>	41.59 $\pm$ 9.61 <sup>a</sup>	356.25 $\pm$ 58.65
心功能 III 级	28	41.84 $\pm$ 2.95 <sup>ab</sup>	34.24 $\pm$ 9.46 <sup>ab</sup>	326.97 $\pm$ 50.25 <sup>a</sup>
心功能 IV 级	24	46.79 $\pm$ 3.46 <sup>abc</sup>	25.98 $\pm$ 8.61 <sup>abc</sup>	299.94 $\pm$ 42.66 <sup>ab</sup>
<i>F</i>		112.423	32.863	13.496
<i>P</i>		<0.001	<0.001	0.011

<sup>a</sup>: $P < 0.05$ ,与心功能 I 级相比;<sup>b</sup>: $P < 0.05$ ,与心功能 II 级相比;<sup>c</sup>: $P < 0.05$ ,与心功能 III 级相比。

表 5 CHF 患者血清中 IL-6、TNF- $\alpha$  水平与心功能指标的相关性

指标	LVEDD	LVEF	6 min 步行距离
IL-6			
<i>r</i>	0.437	-0.585	-0.474
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001
TNF- $\alpha$			
<i>r</i>	0.445	-0.593	-0.463
<i>P</i>	<0.001	<0.001	<0.001

## 2.6 CHF 患者血清中 MyD88、PD-1 水平与心功能指标的相关性

CHF 患者血清中 MyD88、PD-1 水平与 LVEF、6

min 步行距离均呈负相关( $P < 0.05$ ),MyD88 水平与 LVEDD 呈正相关( $P < 0.05$ ),PD-1 水平与 LVEDD 相关性不明显( $P > 0.05$ ),见表 6。

表 6 CHF 患者血清中 MyD88、PD-1 水平与心功能指标的相关性

指标	LVEDD	LVEF	6 min 步行距离
MyD88			
<i>r</i>	0.412	-0.686	-0.516
<i>P</i>	0.006	<0.001	<0.001
PD-1			
<i>r</i>	0.286	-0.694	-0.416
<i>P</i>	0.124	<0.001	0.002

## 2.7 CHF 患者血清中 MyD88、PD-1 水平与 IL-6、TNF- $\alpha$ 水平的相关性

CHF 患者血清中 MyD88 水平与 IL-6、TNF- $\alpha$  水

平均呈正相关( $r=0.469, 0.498, P<0.05$ ), CHF 患者血清中 PD-1 水平与 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均呈正相关( $r=0.450, 0.471, P<0.05$ ), 见图 1。

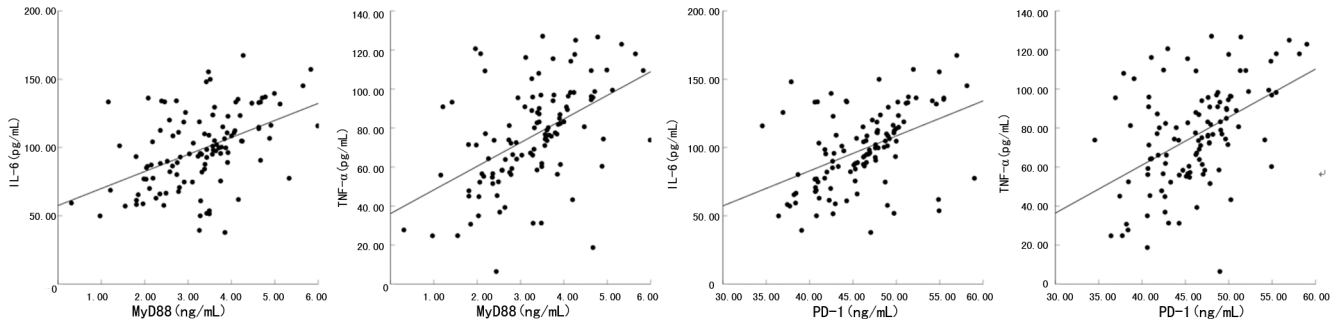


图 1 CHF 患者中 MyD88、PD-1 水平与 IL-6、TNF- $\alpha$  水平的相关性分析

## 3 讨 论

CHF 又称慢性充血性心力衰竭,是由于血流动力学负荷过重、心肌梗死等引起心肌损伤、心室充盈或射血功能障碍,心排血量无法满足机体代谢需要,致使体循环或肺循环淤血,组织及器官血液灌注不足,而长期缺氧、缺血导致心肌纤维化,心脏收缩功能下降,最终导致心力衰竭发生<sup>[11]</sup>。CHF 常反复发作,病死率高、愈合率低,会使患者出现呼吸困难、体液潴留、体力受限、腹部或下肢肿胀等症状,严重降低患者生活质量,给患者身体、精神带来沉重压力,严重危害患者的生命健康<sup>[12]</sup>。CHF 是心血管疾病领域的一大难点,从遗传因素、免疫缺陷等方面探讨 CHF 的发病机制,寻找与 CHF 发生、发展及预后相关的因子并研制相应药物至关重要。

MyD88 是介导 TLRs 信号传导的关键衔接蛋白,通过与 TLRs 组成 TLRs/MyD88 信号转导通路,在移植排斥免疫反应、心血管疾病、自发性炎症性肠病及肿瘤方面均发挥重要作用<sup>[5]</sup>。研究发现,选择性抑制 MyD88 的表达可抑制 T 细胞增殖及环氧合酶-2 表达,延长心脏存活时间并预防骨髓移植后急性移植抗宿主反应<sup>[13-14]</sup>;肠上皮细胞 MyD88 缺失或高表达均可导致炎症性肠炎<sup>[15]</sup>;抑制 TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路,可减少炎症因子的释放,降低心肌微梗死后心肌炎的发生<sup>[16]</sup>;TLRs/MyD88 信号通路的活化可预示癌症预后不良<sup>[17]</sup>。PD-1 是定位于 PDCD1 基因上的免疫球蛋白超家族 I 型跨膜糖蛋白,与其配体 PD-L1 组成 PD-1/PD-L1 信号通路,参与 T 细胞的激活、增殖和凋亡过程,抑制 T 细胞介导的免疫反应,在正常情况下可诱导并维持外周组织的免疫耐受,在防止自身免疫性疾病和组织的过度炎症反应方面起积极作用<sup>[18]</sup>。研究表明,PD-1/PD-L1 信号通路参与冠心病的发生、发展及血栓并发症过程,可通过抑制细胞因子的分泌及 T 细胞的活化,保护心肌细胞免受自

身免疫损伤,为扩张型心肌病、心肌炎等多种心血管疾病防治和预后改善提供新思路<sup>[19]</sup>。本研究结果显示,与对照组相比,CHF 组患者血清中 MyD88、PD-1 水平均明显升高,随着 CHF 患者心功能等级的提高,血清中 MyD88、PD-1 的水平明显升高,推测 MyD88、PD-1 可能参与 CHF 的发生、发展过程。IL-6、TNF- $\alpha$  是常见的炎症因子。陈晶等<sup>[5]</sup>研究表明,TLRs/MyD88 信号转导通路通过释放 IL-6、TNF- $\alpha$  等炎症因子参与急性心肌梗死过程,且与梗死后的心力衰竭关系密切。本研究结果显示,CHF 组患者血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平较对照组明显升高,且随 CHF 患者心功能等级的提高而明显升高,提示 CHF 发生、发展过程伴随炎症因子 IL-6、TNF- $\alpha$  水平的变化。

LVEDD、LVEF、6 min 步行距离是 CHF 患者常用的心功能指标,在临床治疗过程中,随着 LVEDD 的降低,LVEF、6 min 步行距离的升高,CHF 患者的心脏功能得到改善<sup>[20]</sup>。本研究结果显示,与对照组相比,CHF 组患者 LVEDD 明显升高,LVEF、6 min 步行距离均明显降低,且随着 CHF 患者心功能等级的提高,LVEDD 明显升高,LVEF、6 min 步行距离均明显降低,与心功能主要特征相符。相关性结果显示,CHF 患者血清 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均与 LVEF、6 min 步行距离呈明显负相关,血清 MyD88、IL-6、TNF- $\alpha$  水平均与 LVEDD 呈明显正相关,提示 MyD88、PD-1、IL-6、TNF- $\alpha$  与 CHF 患者心功能关系密切,验证了四者在 CHF 发生发展中的作用,但具体机制尚不明确。进一步分析显示,CHF 患者血清 MyD88、PD-1 水平与血清 IL-6、TNF- $\alpha$  水平均呈明显正相关,提示 MyD88、PD-1 与 IL-6、TNF- $\alpha$  关系密切,结合推测 MyD88、PD-1 分别在心肌炎、自身免疫性疾病中发挥的作用<sup>[16,18]</sup>,推测 MyD88、PD-1 可能通过调控 IL-6、TNF- $\alpha$  水平影响 CHF 患者的心功能。

综上所述,CHF 患者血清中 MyD88、PD-1 高表



达,且随着 CHF 心功能等级的升高,MyD88、PD-1 水平逐渐升高,可能通过调控 IL-6、TNF- $\alpha$  水平影响 CHF 患者的心功能。但本文样本量较小,可能与实际情况存在一定偏颇,后期增加样本量更有说服力。

## 参考文献

- [1] GIULIANO C, KARAHALIOS A, NEIL C, et al. The effects of resistance training on muscle strength, quality of life and aerobic capacity in patients with chronic heart failure—a meta-analysis[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 227(15):413-423.
- [2] 吕海珍, 吕云, 周荣, 等. 血清 HCY、sT2 和 NT-proBNP 联合检测对慢性心力衰竭诊断及心功能评价的价值[J]. *中国实验诊断学*, 2019, 23(6):1002-1006.
- [3] 程仕彤, 王绿娅. 关注免疫炎症及其标志物在动脉硬化性心血管病中的作用[J]. *心肺血管病杂志*, 2018, 37(10):883-888.
- [4] 鲍璐璐, 崔立红. TLR4/MyD88/NF- $\kappa$ B 信号通路的研究进展[J]. *胃肠病学和肝病杂志*, 2019, 28(5):568-572.
- [5] 陈晶, 赵承梅, 刘刚, 等. TLRs/MyD88 信号转导通路的应用研究进展[J]. *继续医学教育*, 2019, 33(5):135-137.
- [6] GUNTURI A, MCDERMOTT D F. Potential of new therapies like anti-PD1 in kidney cancer[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2014, 15(1):137-146.
- [7] BACHY E, COIFFIER B. Anti-PD1 antibody: a new approach to treatment of lymphomas[J]. *Lancet Oncol*, 2014, 15(1):7-8.
- [8] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:274-282.
- [9] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2):98-122.
- [10] 李长青, 冯玉宝, 苏平. 6 min 步行试验对于心力衰竭患者的意义[J]. *心血管康复医学杂志*, 2018, 27(1):101-103.
- [11] 张岚, 钱夕元, 阮彤. 基于 Lasso 的慢性心衰病人中西医疗效对比研究[J]. *中国卫生统计*, 2019, 36(3):365-367.
- [12] 陈岚, 徐进, 陈仕明, 等. 血清 CA-125 水平与心力衰竭患者预后的相关性分析[J]. *陕西医学杂志*, 2017, 46(10):1426-1428.
- [13] HE W T, ZHANG L M, LI C, et al. Short-term MyD88 inhibition ameliorates cardiac graft rejection and promotes donor-specific hyporesponsiveness of skin grafts in mice[J]. *Transpl Int*, 2016, 29(8):941-952.
- [14] XING S, ZHANG X, LIU J H, et al. Host MyD88 signaling protects against acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 195(1):121-131.
- [15] LIU H M, LIAO J F, LEE T Y. Farnesoid X receptor agonist GW4064 ameliorates lipopolysaccharide-induced ileocolitis through TLR4/MyD88 pathway related mitochondrial dysfunction in mice[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2017, 490(3):841-848.
- [16] 贾赫, 李碧澄, 田野. Toll 样受体 4 在心血管疾病中的作用[J]. *国际心血管病杂志*, 2017, 44(3):143-145.
- [17] 马方婧, 杨磊, 王海燕, 等. 髓样分化因子 88 及 Toll 样受体 4 对新疆地区乳腺癌预后的影响[J]. *中华全科医学*, 2017, 15(10):1644-1648.
- [18] 潘佳佳, 贾晓青, 黄岗, 等. PD-1/PD-Ls 信号通路及其抗体在肿瘤治疗中的应用[J]. *中国药科大学学报*, 2016, 47(1):9-18.
- [19] 代晶晶, 木胡牙提. PD-1/PD-L1 信号通路的免疫机制及其与心血管疾病相关性的研究进展[J]. *心血管病学进展*, 2019, 40(2):204-208.
- [20] 王祚克, 曾庆宁, 周晓露, 等. 益气复脉汤联合左西孟旦治疗老年心力衰竭的临床研究[J]. *中华中医药学刊*, 2019, 37(2):188-191.

(收稿日期:2020-03-19 修回日期:2020-08-21)