

# 广西人群 Toll 样受体 4 及其 rs10116253C/T 位点 多态性与冠心病的相关性研究<sup>①</sup>

刘文静<sup>1</sup>,程初勇<sup>2</sup>,张倬华<sup>1</sup>,何斌<sup>1</sup>,张燕婷<sup>1</sup>,黄照河<sup>2②</sup>

(1. 右江民族医学院研究生学院,广西 百色 533000 E-mail:240249895@qq.com

2. 右江民族医学院附属医院,广西 百色 533000)

**摘要:**目的 探讨广西人群 Toll 样受体 4(TLR4)及其 rs10116253C/T 位点多态性与冠心病(CHD)的相关性。方法 选取 278 例 CHD 患者为 CHD 组,123 例健康体检者为对照组。采集两组入选者 7 ml 外周静脉血,检测两组外周血 TLR4 基因 rs10116253 位点的多态性和血清 TLR4 的表达水平。结果 广西人群 CHD 组和对照组三种基因型(CC、CT、TT 基因型)和等位基因(C 和 T 等位基因)频率分布趋势相同,rs10116253 位点携带 CT 基因型( $OR = 0.372$ ,  $95\% CI : 0.191 \sim 0.722$ ,  $P = 0.003$ )和 C 等位基因( $OR = 0.440$ ,  $95\% CI : 0.257 \sim 0.752$ ,  $P = 0.002$ )的女性较携带相同等位基因的男性患 CHD 的风险低,携带 TT 基因型( $OR = 0.505$ ,  $95\% CI : 0.257 \sim 0.991$ ,  $P = 0.045$ )的汉族人较携带相同基因型的壮族人患 CHD 的风险低;CHD 组血清 TLR4 表达水平明显高于其对照组[( $4.29 \pm 1.55$ ) ng/ml 对比 ( $1.07 \pm 0.43$ ) ng/ml,  $t = 31.969$ ,  $P < 0.05$ ],且在 CHD 组内随着病变累及血管支数的增加,TLR4 也随之升高,其差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),rs10116253 位点不同基因型 CHD 患者组内血清 TLR4 水平、病变累及血管支数间差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论 在中国广西人群中,TLR4 基因 rs10116253C/T 位点多态性可能是 CHD 发病的一个遗传易感因素,外周血 TLR4 的表达水平在 CHD 患者中明显升高,且可能与病变累及血管支数有关。

**关键词:** Toll 样受体 4;冠心病;基因多态性

中图分类号: R541.4

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2017)06-0453-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2017.06.007

## Relationship of Toll-like receptor 4 and rs10116253C/T polymorphism with coronary heart disease in Guangxi population

Liu Wenjing<sup>1</sup>, Cheng Chuyong<sup>2</sup>, Zhang Zhuohua<sup>1</sup>, He Bin<sup>1</sup>, Zhang Yanting<sup>1</sup>, Huang Zhaohe<sup>2</sup>

(1. Graduate School of Youjiang Medical University For Nationalities, Baise 533000, Guangxi  
E-mail:240249895@qq.com;

2. Affiliated Hospital of Youjiang Medical University For Nationalities, Baise, 533000, Guangxi)

**Abstract:** **Objective** To explore the relationship of Toll-like receptor 4(TLR4) and its rs10116253C/T locus polymorphism with coronary heart disease(CHD) in Guangxi population. **Methods** A total of 278 patients with CHD(CHD group) and 123 healthy subjects(control group) were selected. We collected 7 ml peripheral blood samples from each subject in the CHD group and the control group. The polymorphisms of peripheral blood TLR4 gene rs10116253C/T locus and the expression of serum TLR4 were measured for the two groups. **Results** In Guangxi population, both the CHD group and the control group had the same frequency distribution of the three genotypes (CC, CT and TT genotypes) and alleles (C and T alleles). Females carrying rs10116253 CT genotype ( $OR = 0.372$ ,  $95\% CI : 0.191 \sim 0.722$ ,  $P = 0.003$ ) and C allele ( $OR = 0.440$ ,  $95\% CI : 0.257 \sim 0.752$ ,  $P = 0.002$ ) were associated with a significantly decreased risk of CHD than males car-

① 基金项目:广西自然科学基金项目(2010GXNSFA013269);广西中医药管理局科研项目(GZZC14-63);广西百色市科技局科研基金项目(20150819)

② 通信作者, E-mail: bshuangzhaohe@163.com

rying the same genotype and allele, Han population carrying rs10116253 TT genotype ( $OR = 0.505, 95\% CI : 0.257 \sim 0.991, P = 0.045$ ) were associated with a significantly decreased risk of CHD than Zhuang population carrying the same genotype. The expression of serum TLR4 in the CHD group was higher than that in the control group [ $(4.29 \pm 1.55)$  ng/ml vs.  $(1.07 \pm 0.43)$  ng/ml,  $t = 31.969, P < 0.05$ ], the expression of serum TLR4 increased with the number of diseased blood vessels elevated in the CHD group, there were all statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). In the CHD group, compared the serum TLR4 expression among different genotype subgroups in rs10116253C/T locus and compared the serum TLR4 level among different diseased blood vessels subgroups showed that there were no statistically significant differences (all  $P > 0.05$ ).

**Conclusion** The TLR4 gene 10116253C/T locus polymorphism may be one of the genetic susceptibility risks in CHD genesis in Guangxi population. The serum TLR4 expression is significantly high in patients with CHD, moreover, it may be closely positively associated with the number of diseased blood vessels in the CHD.

**Key words:** Toll-like receptor 4; coronary heart disease; gene polymorphism

心血管疾病是目前导致全世界人类发病率和死亡率最高的疾病之一<sup>[1]</sup>,尤以冠心病(coronary heart disease, CHD)最为多发,其主要病理变化是冠状动脉粥样硬化,且一旦发生,大多将不可逆,因此深入研究CHD的病因及发生发展机制对CHD的预防及治疗有着重要的意义。目前,CHD被认为是受环境和遗传等多种因素影响的基因遗传性疾病<sup>[2]</sup>,免疫炎症反应被证实参与了CHD的发生发展<sup>[3-5]</sup>,已经有研究发现CHD与多种炎性相关的基因具有相关性,如Toll样受体(toll-like receptors, TLRs)基因<sup>[6]</sup>、白细胞介素(interleukin, IL)基因<sup>[7]</sup>、肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)基因<sup>[8]</sup>、活化核因子- $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)基因<sup>[9]</sup>等。随着分子生物学的发展,关于Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)基因位点多态性与CHD关系的研究越来越多,但不同地区、种族人群的研究结果迥异,其与广西人群TLR4基因rs10116253C/T位点多态性与CHD患者的相关研究报道罕见,故本研究拟探讨广西人群rs10116253C/T位点多态性与CHD患者的关系,旨在为广西人群CHD患者从基因水平的靶向治疗及评估发病风险提供新的参考依据。

## 1 资料与方法

1.1 临床资料 选取2015年10月—2017年6月在右江民族医学院附属医院住院的278例CHD患者,其中男性201例,女性77例,平均年龄 $(61.14 \pm 9.61)$ 岁,平均体重指数 $(23.69 \pm 2.78)$  kg/m<sup>2</sup>,吸烟126例,饮酒115例。另选取同期入院的健康体检者123例作为对照组,其中男性78例,女性45例,平均年龄 $(59.09 \pm 9.95)$ 岁,平均体重指数 $(23.79 \pm 3.05)$  kg/m<sup>2</sup>,吸烟50例,饮酒53例。分组标准:冠状动脉造影(CAG)显示至少有1支或1支以上主要冠状动脉(左冠状动脉主干、前降支、回旋支、右冠状动脉)管径狭窄 $\geq 50\%$ 为CHD患者,CAG完全正常者为对照组。CHD组中根据CAG结果显示累及1、2、3支血管者,

依次纳入单支病变组、双支病变组、三支病变组,其中累及单纯左主干病变为双支血管病变,如合并右冠状动脉病变,为三支血管病变。排除标准:A.合并风湿性心脏病、扩张型心肌病、先天性心脏病等其他心脏疾病;B.全身或局部严重感染;C.患有严重肝肾疾病;D.结缔组织病、自身免疫系统疾病及血液系统疾病;E.恶性肿瘤;F.已接受静脉溶栓、冠状动脉支架植入术及冠状动脉旁路移植术的患者;G.新近大手术或严重外伤的患者等。所有入选对象间均无血缘关系,且三代以上均为纯种的壮族或汉族人。根据知情同意原则,本研究所有研究对象均签署知情同意书,并经右江民族医学院附属医院医学伦理委员会批准。比较两组的性别、年龄、吸烟、饮酒、体重指数等一般资料,显示其差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 标本采集 所有入选对象采血前夜22:00后禁食,于早上6:00~7:00抽取静脉血约7 ml,其中2 ml置于含有乙二胺四乙酸三钾(Ethylene Diamine Tetraacetic Acidtripotassium, EDTA-K3)抗凝的采血管中,立即颠倒混匀,置于-80℃冰箱保存备用,用于同批次提取DNA;另外5 ml置于含有促凝剂的采血管中,离心后留取上层血清,置于-80℃冰箱中保存备用,用于同批次检测血清TLR4浓度。

1.3 两组外周血TLR4基因rs10116253C/T位点多态性检测 (1)采用DNA血液提取试剂盒提取外周血基因组DNA,具体步骤严格按照试剂盒使用说明书操作(全血基因组DNA试剂盒购自北京天根生化科技有限公司)。提取后的DNA检测其浓度,达标后置于-80℃保存备用。(2)采用SNaPshot多重单碱基延伸PCR技术扩增目的基因片段,rs10116253C/T的序列来自NCBI GenBank,引物采用在线Primer3软件(<http://bioinfo.ut.ee/primer3-0.4.0/>)设计,并由上海生工生物工程股份有限公司合成。rs10116253上游引物序列:5'-TCAGAGGAAGGGCTCTGGAT-

TG-3';下游引物序列:5'-TCCCTGGAAAGTTAATGGTGTTC-3';延伸引物序列:5'-TTTTTTTTTTTGATGTTCTGGCATCTGGGAAG-3'。10 μl PCR 反应体系包括:1×GC-I buffer(Takara),3.0 mmol/L Mg<sup>2+</sup>,0.3 mmol/L dNTP,1 U HotStarTaq polymerase(Qiagen Inc.),1 μl 样本 DNA 和 1 μl 多重 PCR 引物。PCR 循环程序:95 °C 预变性 2 min,94 °C 变性 20 s,65 °C 退火 40 s,72 °C 延伸 1.5 min,重复 11 个循环;然后 94 °C 变性 20 s,59 °C 退火 30 s,72 °C 延伸 1.5 min,重复 24 个循环;72 °C 延伸 2 min,产物 4 °C 保存备用。取 10 μl PCR 产物,加入 5U SAP 酶和 2U Exonuclease I 酶纯化后进行 SNaPshot 多重单碱基延伸反应。(3)取 0.5 μl 纯化后的延伸产物上 ABI3730XL 测序仪,ABI3730XL 测序仪上收集的原始数据用 GeneMapper 4.1 (Applied Biosystems Co., Ltd., USA) 来分析(由上海天昊生物科技有限公司协助完成)。

1.4 两组血清 TLR4 表达水平的检测 采用酶联免疫吸附法(ELISA)检测各组血清中 TLR4 浓度水平,具体检测流程及步骤严格按照试剂盒的使用说明书进行(ELISA 试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司)。

1.5 统计学方法 所有数据采用 SPSS 23.0 软件进行统计学分析,Hardy-Weinberg 遗传平衡检验采用 Haplo View 4.0 软件进行检验群体代表性。计数资料用百分率(%)表示,各组间比较采用行×列表或四格表资料的  $\chi^2$  检验或按 Fisher's 确切概率法。符合正态分布的计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,非正态分布的计量资料以中位数(四分位间距)表示,两组间正态分布的变量比较采用两独立样本 *t* 检验,多组间符合正态分布且方差齐的变量比较采用单因素方差分析,多组间符合正态分布且方差不齐及非正态分布的变量比较采用非参数的秩和检验。比值比(odds ratio, OR)和 95%的可信区间(confidence interval, CI)表示相对风险度,用于分析 CHD 的发病风险。所有检验统计均为双侧概率,以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组外周血 TLR4 基因 rs10116253C/T 位点多态性的分布 两组外周血 rs10116253C/T 位点基因型分布频率均符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律 (*P* > 0.05),说明所选择样本具有群体代表性,见表 1。基因分型结果表明,rs10116253C/T 位点在两组研究对象均存在 CC、CT、TT 三种基因型(见图 1)。两组外周血 rs10116253C/T 多态性位点基因型的比较见表 2。不同性别和民族两组外周血 rs10116253C/T 位点多态性的比较见表 3。由表 3 可见,携带 rs10116253 位点 CT 基因型(OR = 0.372,95% CI :

0.191~0.722, *P* = 0.003)和 C 等位基因(OR = 0.440,95% CI :0.257~0.752, *P* = 0.002)的女性较携带相同等位基因的男性患 CHD 的风险低;携带 TT 基因型(OR = 0.505,95% CI :0.257~0.991, *P* = 0.045)的汉族人较携带相同基因型的壮族人患 CHD 的风险低。提示 TLR4 基因 rs10116253C/T 位点多态性可能与 CHD 的发病具有易感性。

表 1 各组 Hardy-Weinberg 遗传平衡检验

SNPs	n	实际基因型频数			理论基因型频数			$\chi^2$	P
		CC	CT	TT	CC	CT	TT		
正常对照组	123	17	55	51	16.10	56.80	50.10	0.124	0.725
壮族	80	12	39	29	12.40	38.19	29.40	0.036	0.850
汉族	43	5	16	22	3.93	18.14	20.93	0.598	0.439
CHD 组	278	32	116	130	29.14	121.73	127.14	0.615	0.433
壮族	190	19	77	94	17.40	80.20	92.40	0.302	0.583
汉族	88	13	39	36	12.00	40.99	35.00	0.208	0.648

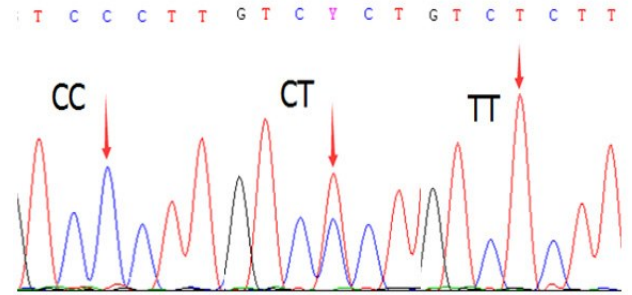


图 1 广西人群中 rs10116253 位点分型结果

2.2 两组血清 TLR4 表达水平的比较 CHD 组血清 TLR4 平均浓度[(4.29±1.55) ng/ml]较正常对照组[(1.07±0.43) ng/ml]高,且差异有统计学意义(*t* = 31.969,*P* < 0.05)。CHD 组患者男性、女性血清 TLR4 浓度水平为(4.40±1.50) ng/ml、(3.99±1.64) ng/ml,且男性 CHD 患者血清 TLR4 平均浓度较女性高,差异有统计学意义(*t* = 2.452,*P* < 0.05);CHD 组患者壮族、汉族血清 TLR4 浓度水平为(4.32±1.54) ng/ml、(4.23±1.57) ng/ml,两者相比(*t* = 0.536,*P* > 0.05)。再进一步对 CHD 组所累及病变的血管支数进行分组,分别对单支病变组、双支病变组、三支病变组血清 TLR4 表达水平的差异进行分析,结果示 CHD 组内三组间血清 TLR4 表达水平三支病变组高于双支病变组,双支病变组高于单支病变组,且差异具有统计学意义(*P* < 0.05),见表 4。

2.3 CHD 患者外周血 TLR4 基因 rs10116253C/T 位点多态性与血清 TLR4 水平、病变累及血管支数的相关性 单因素方差分析结果表明,rs10116253C/T 位点不同基因型 CHD 患者血清 TLR4 水平,差异无

表 2 两组外周血 rs10116253C/T 位点基因型和等位基因的比较

组别	基因型 (n, %)			等位基因 (n, %)			
	n	CC	CT	TT	n	C	T
正常对照组	123	17(13.82)	55(44.72)	51(41.46)	246	89(36.18)	157(63.82)
CHD 组	278	32(11.51)	116(41.73)	130(46.76)	556	180(32.37)	376(67.63)

表 3 不同性别和民族两组外周血 rs10116253C/T 位点基因型和等位基因的比较

组别	基因型 (n, %)			等位基因 (n, %)			
	n	CC	CT	TT	n	C	T
正常对照组	123	17(13.82)	55(44.72)	51(41.46)	246	89(36.18)	157(63.82)
男	78	12(15.38)	26(33.33)	40(51.28)	156	50(32.05)	106(67.95)
女	45	5(11.11)	29(64.44)	11(24.44)	90	39(43.33)	51(56.67)
壮族	80	12(15.00)	39(48.75)	29(36.25)	160	63(39.38)	97(60.63)
汉族	43	5(11.63)	16(37.21)	22(51.16)	86	26(30.23)	60(69.77)
CHD 组	278	32(11.51)	116(41.73)	130(46.76)	556	180(32.37)	376(67.63)
男	201	26(12.94)	82(40.80)	93(46.27)	402	134(33.33)	268(66.67)
女	77	6(7.79)	34(44.16)	37(48.05)	154	46(29.87)	108(70.13)
壮族	190	19(10.00)	77(40.53)	94(49.47)	380	115(30.26)	265(69.74)
汉族	88	13(14.77)	39(44.32)	36(40.91)	176	65(36.93)	111(63.07)

表 4 单支病变组、双支病变组、三支病变组各組间 TLR4 浓度比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$ )

组别	n	TLR4
单支病变组	87	2.99 ± 0.87
双支病变组	81	4.32 ± 1.53 <sup>a</sup>
三支病变组	110	5.30 ± 1.18 <sup>b</sup>
$\chi^2$		120.292
P		<0.01

注:与单支病变组比较,a:  $t = 15.843, P < 0.05$ ;与双支病变组比较,b:  $t = 4.794, P < 0.05$

统计学意义( $F = 0.027, P > 0.05$ ,见表 5)。经过  $\chi^2$  检验得出,rs10116253C/T 位点的基因型和等位基因分布频率在 CHD 患者病变累及血管支数间差异无统

计学意义( $\chi^2 = 8.228, \chi^2 = 3.845, P$  均  $> 0.05$ ),见表 6。

表 5 rs10116253C/T 位点不同基因型 CHD 患者血清 TLR4 水平比较 ( $\bar{x} \pm s, \text{ng/ml}$ )

组别	n	血清 TLR4		
		CC	CT	TT
CHD 组	278	4.26 ± 1.53	4.32 ± 1.59	4.28 ± 1.52
男	201	4.30 ± 1.52	4.39 ± 1.61	4.45 ± 1.40
女	77	4.07 ± 1.71	4.15 ± 1.56	3.84 ± 1.72
CHD 组	278	4.26 ± 1.53	4.32 ± 1.59	4.28 ± 1.52
壮族	190	4.49 ± 1.57	4.33 ± 1.57	4.28 ± 1.52
汉族	88	3.92 ± 1.46	4.29 ± 1.66	4.27 ± 1.53

表 6 不同病变累及血管支数 CHD 患者 rs10116253C/T 位点基因型和等位基因的比较

组别	基因型 (n, %)			等位基因 (n, %)			
	n	CC	CT	TT	n	C	T
单支病变组	87	7(8.05)	44(50.57)	36(41.38)	174	58(33.33)	116(66.67)
双支病变组	81	7(8.64)	29(35.80)	45(55.56)	162	43(26.54)	119(73.46)
三支病变组	110	18(16.36)	43(39.09)	49(44.55)	220	79(35.91)	141(64.09)

### 3 讨论

TLRs 蛋白被确认为模式识别受体家族成员之一,属于 I 型跨膜糖蛋白受体,可通过识别机体自身或外来分子,与其相应的内外源性配体相结合,引起 TLRs 结构发生构象改变而被活化,被活化后的 TLRs

使其下游的信号通路发生一系列的激酶级联反应,通过诱导炎性介质、组织细胞因子等物质的生成与释放,以及黏附分子、刺激分子的表达上调,从而引起机体自身的免疫炎症反应,参与感染、自身免疫性疾病、肿瘤、动脉粥样硬化等多种疾病的发生发展过程<sup>[10-11]</sup>。

人类 TLR4 基因位于第 9 号染色体长臂端 q32~q33 片段上,其不仅是相关抗原识别和机体自身免疫炎症反应过程中的关键受体,同时还是其信号传导途径中的起始蛋白<sup>[12-13]</sup>,活化机体的天然及适应性免疫系统,参与机体的免疫炎症反应。TLR4 通过加速动脉血管内皮细胞的损伤、诱导泡沫细胞的形成以及产生 IL、TNF 等多种生物活性分子,刺激动脉血管内平滑肌细胞及纤维结缔组织的增生,从而介导及加速动脉粥样硬化的形成及发展,导致 CHD 的发生<sup>[11-12]</sup>。

已有研究学者发现,TLR4 基因有多个位点(如 rs11536889、rs4986790、rs4986791、rs1927911、rs10759932 等)具有多态性,与感染<sup>[14]</sup>、肿瘤<sup>[15]</sup>、自身免疫性疾病<sup>[16]</sup>、代谢性疾病<sup>[17]</sup>等多种疾病具有易感性。其中 TLR4 基因 rs10116253 与 CHD 患者的研究较少,Sun 等<sup>[18]</sup>研究发现,TLR4 基因 rs10116253 位点多态性与 CHD 的发病有相关性,且突变型 CC+CT 能使 CHD 的发生风险降低,可能是 AS、CHD 发生发展的保护因素。

本实验研究结果显示,广西人群中,CHD 组和对照组 rs10116253 位点的基因型和等位基因频率分布趋势相同,携带 rs10116253 位点 CT 基因型和 C 等位基因的女性患 CHD 的风险较低,携带 TT 基因型的汉族人患 CHD 的风险较低,提示 rs10116253 位点多态性可能是 CHD 发病的一个遗传易感因素;CHD 组血清 TLR4 表达水平明显高于其对照组,且在 CHD 组内随着病变累及血管支数的增加而升高,其差异具有统计学意义,提示 TLR4 可能与 CHD 患者有相关性,且可能与病变累及血管支数呈正相关,同时,我们的研究结果也提示了血清 TLR4 的表达水平及 CHD 患者病变累及的血管支数可能并不受 rs10116253 基因多态性的影响。

#### 4 结论

综上所述,在中国广西人群中,TLR4 基因 rs10116253C/T 位点多态性可能与 CHD 的发病具有易感性,外周血 TLR4 的表达水平在 CHD 患者中明显升高,且可能与病变累及血管支数有关,但 CHD 组内不同的基因型 TLR4 的表达水平无显著差异,提示 TLR4 基因可能通过其他的位点多态性影响其外周血的表达水平。

#### 参考文献:

[1] Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association[J]. *Circulation*, 2012, 125(1): 188-197.

[2] Pranavchand R, Reddy BM. Current status of understanding of the genetic etiology of coronary heart disease[J]. *J*

*Postgrad Med*, 2013, 59(1): 30-41.

[3] Tuttolomondo A, Di Raimondo D, Pecoraro R, et al. Atherosclerosis as an inflammatory disease[J]. *Curr Pharm Des*, 2012, 18(28): 4266-4288.

[4] 刘俊田. 动脉粥样硬化发病的炎症机制的研究进展[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2015, 36(2): 141-152.

[5] Bentzon JF. Targeting Inflammation in Atherosclerosis [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2016, 68(25): 2794-2796.

[6] 李顺东, 聂玥, 孙叶海, 等. 湖南汉族人群中 Toll 样受体 2 和 4 基因遗传多态性与冠心病的关系[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2017, 42(3): 246-250.

[7] Toutouzias K, Klettas D, Anousakis-Vlachochristou N, et al. The -174 G>C Interleukin-6 Gene Polymorphism is Associated with Angiographic Progression of Coronary Artery Disease over a 4-Year Period[J]. *Hellenic J Cardiol*, 2017, 58(1): 80-86.

[8] Hussain S, Iqbal T, Javed Q. TNF-alpha-308G>A polymorphism and the risk of familial CAD in a Pakistani population[J]. *Hum Immunol*, 2015, 76(1): 13-18.

[9] Arslan S, Korkmaz O, Ozbilum N, et al. Association between NF-kB1 and NF-kBIA polymorphisms and coronary artery disease[J]. *Biomed Rep*, 2015, 3(5): 736-740.

[10] Lee BL, Barton GM. Trafficking of endosomal Toll-like receptors[J]. *Trends Cell Biol*, 2014, 24(6): 360-369.

[11] Jia SJ, Niu PP, Cong JZ, et al. TLR4 signaling: a potential therapeutic target in ischemic coronary artery disease [J]. *Int Immunopharmacol*, 2014, 23(1): 54-59.

[12] Yang Y, Lv J, Jiang S, et al. The emerging role of Toll-like receptor 4 in myocardial inflammation[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2234.

[13] Molteni M, Gemma S, Rossetti C. The Role of Toll-Like Receptor 4 in Infectious and Noninfectious Inflammation [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 6978936.

[14] Loganathan R, Nazeer M, Goda V, et al. Genetic variants of TLR4 and TLR9 are risk factors for chronic Helicobacter pylori infection in South Indian Tamils[J]. *Hum Immunol*, 2017, 78(2): 216-220.

[15] Huang L, Yuan K, Liu J, et al. Polymorphisms of the TLR4 gene and risk of gastric cancer[J]. *Gene*, 2014, 537(1): 46-50.

[16] Rupasree Y, Naushad SM, Rajasekhar L, et al. Association of TLR4 (D299G, T399I), TLR9 -1486T>C, TLRAP S180L and TNF- $\alpha$  promoter (-1031, -863, -857) polymorphisms with risk for systemic lupus erythematosus among South Indians[J]. *Lupus*, 2015, 24(1): 50-57.

[17] Peng D, Jiang F, Zhang R, et al. Association of Toll-like Receptor 4 Gene polymorphisms with susceptibility to type 2 diabetes mellitus in the Chinese population[J]. *J Diabetes*, 2015, 7(4): 485-492.

[18] Sun D, Sun L, Xu Q, et al. Promoter Polymorphism of Toll-Like Receptor 4 is Associated with a Decreased Risk of Coronary Artery Disease: A Case-Control Study in the Chinese Han Population[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 276-284.

收稿日期: 2017-11-19