

n-3 多不饱和脂肪酸对慢性心力衰竭大鼠心肌组织 TLR2/4 表达的影响及机制初探

唐伦先 张华

【摘要】 目的 观察 n-3 多不饱和脂肪酸(n-3 PUFA)对心力衰竭大鼠心肌组织中 Toll 样受体 2/4 (TLR2/4)表达的影响,并初步探讨作用机制。**方法** 采用腹主动脉缩窄法复制慢性心力衰竭大鼠模型,分为正常对照组 10 只、假手术组 10 只、心力衰竭组 10 只和 n-3 PUFA 组 10 只。进行超声心动图心功能检测和心肌病理组织学检查;ELISA 法检测各组大鼠血清中炎症细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 的表达,real-time PCR 法检测假手术组、心力衰竭组及 n-3 PUFA 治疗组心肌组织 TLR2、TLR4、NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α mRNA 表达;Western blot 检测心肌组织 TLR2、TLR4 蛋白表达。**结果** n-3 PUFA 组大鼠与心力衰竭模型组相比各项心功能指标均明显改善,左心室舒张末期内径(LVEDD)和左心室收缩末期内径(LVESD)明显降低,左心室射血分数(LVEF)及左心室短轴缩短率(LVFS)明显升高(P 均 <0.05);而且心肌损害明显减轻。心力衰竭组与假手术组相比,血清炎症细胞因子水平均明显升高(P 均 <0.01);经过 n-3 PUFA 喂养后的心力衰竭大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 与心力衰竭组相比明显降低(P 均 <0.05),但仍高于假手术组(P 均 <0.05)。n-3 PUFA 治疗组与心力衰竭组相比,心肌组织中 TLR2、TLR4、NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α mRNA 的表达水平明显下降(P 均 <0.05);心力衰竭组心肌组织 TLR2/4 蛋白表达均高于假手术组(P 均 <0.05),而 n-3 PUFA 治疗组与心力衰竭模型组相比,TLR2、TLR4 表达则是下调的(P 均 <0.05)。**结论** n-3 PUFA 可能通过下调心力衰竭模型心肌组织中 TLR2/4 表达,抑制 NF- κ B 激活和前炎症细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 的表达来减轻心力衰竭大鼠的症状。

【关键词】 心力衰竭; Toll 样受体 2; Toll 样受体 4; 脂肪酸类,不饱和; 炎症细胞因子

Effects of n-3 polyunsaturated fatty acid on the expression of Toll-like receptor2/4 in chronic heart failure rats TANG Lun-xian, ZHANG Hua. Department of Intensive Care Unit, East Hospital Affiliated to Tongji University, Shanghai 200120, China

Corresponding author: ZHANG Hua, Email: zhanghuazh@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To investigate the effects of n-3 polyunsaturated fatty acid (n-3 PUFA) on the expression of Toll-like receptor2/4 in rats after chronic heart failure. **Methods** Forty SD rats were divided into 4 groups: the control group ($n=10$); the sham group ($n=10$); model group ($n=10$); n-3 PUFA group ($n=10$). CHF model was established by abdominal aortic coarctation. The n-3 PUFA group were treated with n-3 PUFA intragastrically daily for 8 weeks. Echocardiography and histological analysis were done in all the rats. The concentration of TNF- α and IL-1 β in the serum were measured by ELISA, the concentration of TLR2, TLR4, NF- κ B, IL-1 β , TNF- α mRNA in the myocardium of the sham group, model group and n-3 PUFA group were measured by real-time PCR. The level of TLR2 and TLR4 was assessed by Western blot analysis. **Results** Compared with the model group, the echocardiography parameters and histological damage of n-3 PUFA group were improved. Compared with the sham surgery group, inflammatory cytokines in the serum of model group were elevated (all $P < 0.01$), while an decreased expression of IL-1 β and TNF- α were observed in the n-3 PUFA group (all $P < 0.05$). The expression of TLR2, TLR4, NF- κ B, IL-1 β , TNF- α mRNA in the myocardium of n-3 PUFA group were lower than the model group (all $P < 0.05$). TLR2/4 protein of model group was higher than the sham group (all $P < 0.05$), while after treatment with n-3 PUFA, the TLR2/4 protein in the myocardium was downregulated (all $P < 0.05$). **Conclusions** n-3 PUFA can downregulate the expression of TLR2/4, inhibit the activation of NF- κ B and decrease the proinflammatory

DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2013.02.044

基金项目: 上海市浦东新区科技发展创新基金资助(PKJ2012-Y09, PKJ2012-Y64)

作者单位: 200120 上海, 同济大学附属东方医院急危重病科(唐伦先), 老年医学科(张华)

通讯作者: 张华, Email: zhanghuazh@medmail.com.cn

cytokines in the myocardium of heart failure model and improve heart failure .

[Key words] Heart failure; Toll-like receptor 2; Toll-like receptor 4; Fatty acids, unsaturated; Inflammatory cytokine

研究发现,n-3 多不饱和脂肪酸(n-3 polyunsaturated fatty acid,n-3 PUFA)作为营养治疗方式对慢性心力衰竭(chronic heart failure)的防治具有一定意义,它可以在既定的疗法基础上产生相加作用,而不施加消极血流动力学的影响^[1]。既往围绕 n-3 PUFA 阻碍心力衰竭发展和进程的可能机制研究,主要围绕抗炎、调节脂代谢、影响血压和心脏线粒体功能四个方面进行^[2-3],但是遗憾的是关于 n-3 PUFA 对心力衰竭作用的确切机制目前尚无定论,其中抗炎细胞通路是一个热点。本课题组前期研究发现 n-3 PUFA 可改善心力衰竭大鼠预后,该作用可能通过 n-3 PUFA 的抗炎作用介导,但具体信号通路不明。已有研究提示 Toll 样受体(toll like receptor, TLR)2 和 TLR4 可能是治疗慢性心力衰竭的新靶点,TLR2/4 通过对各种病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)的识别来介导一系列的信号传递,最终激活核因子 κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B),诱导单核/巨噬细胞产生炎症细胞因子以及黏附分子等,导致心脏功能的进一步减退,故此推测对 TLR2/4 信号通路的抑制,有望成为慢性心力衰竭新的治疗方法。本研究通过腹主动脉缩窄法建立慢性心力衰竭模型,观察 n-3 PUFA 对心力衰竭大鼠心肌组织中 TLR2/4 表达的影响,并初步探讨其作用机制。

材料与方法

一、材料

1. 实验动物:健康雄性 SD 大鼠 40 只,体重 180 ~ 200 g,清洁级,由上海交通大学医学院实验动物中心提供。合格证号:SYXK 2012-1-0003。

2. 实验仪器和试剂:主要实验仪器:荧光定量 PCR 仪(ABI 公司),SDA-PAGE 凝胶电泳仪(Bio-Rad 公司),半干转印仪(Bio-Rad 公司)。主要试剂:Trizol RNA 抽提试剂盒、real-time PCR 试剂盒、IL-1 β 及 TNF- α ELISA 试剂盒购自美国 Invitrogen 公司;抗大鼠 TLR2/4 抗体购自 Santa Cruz 公司;引物由上海生工生物工程技术有限公司合成,以 GAPDH 为内参。TLR2 上游引物为 5'-ATGCCTACTGGGTGGAGAAC-3',下游引物为 5'-TGCACCACTCACTCTTCACA-3';TLR4 上游引物为 5'-ACCTGAGCTTTAATCCCTGA-3',下游引物为 5'-GGCTCTGATATGCCCATCTT-3';IL-1 β 上游引物为 5'-ATGATGGCTTATTACAGTGGCAA-3',下游引物为 5'-GTCGGAGATTCGTAGCTGGA-3';TNF- α 上游引物为

5'-GAGGCCAAGCCCTGGTATG-3',下游引物为 5'-CGGCCCGATTGATCTCAGC-3';NF- κ B 上游引物为 5'-AAGATCAATGGCTACACAGG-3',下游引物为 5'-CCTCAATGTCTTCTTTCTGC-3';GAPDH 上游引物为 5'-GAAGGTGAAGGTCCGAGTC-3',下游引物为 5'-GAAGATGCTGATGGGATTTTC-3'。

二、方法

1. 造模方法:采用腹主动脉缩窄法复制慢性心力衰竭大鼠模型。大鼠行 4% 戊巴比妥钠(40 mg/kg)腹腔注射麻醉,剑突下腹正中切口,分层打开腹腔,在肾动脉分支以上钝性游离腹主动脉,将 7 号注射器针头平行置于腹主动脉上,用 4 号手术丝线将腹主动脉和注射器一同结扎,然后缓慢将注射器撤出,关腹、分层缝合,使大鼠腹主动脉直径缩窄为 0.7 mm。假手术组开腹后将手术丝线穿过腹主动脉,除不缩窄腹主动脉外,其他操作与手术组完全相同。术后 8 周行心脏超声检查以及血流动力学监测,以心腔扩张,射血分数(ejection fraction, EF)小于 60% 为标准,入选心力衰竭组。随机抽取其中的数只行病理学检查。

2. 动物分组及给药:实验分组:正常对照组 10 只、假手术组 10 只、腹主动脉缩窄心力衰竭模型组 20 只,均统一饲养,白昼各 12 h。参照本研究小组既往方案^[4],心力衰竭组再分为 n-3 PUFA 组和安慰剂组各 10 只,n-3 PUFA 组经胃管每日喂养 n-3 PUFA 8 周(购自美国 Sigma-Aldrich 公司),剂量为 0.6% 体重,正常对照、假手术组和安慰剂组则每日经胃管喂养相同剂量生理盐水作为安慰剂。

3. 心功能测定:苯巴比妥钠 20 mg/kg 腹腔注射后轻度镇静大鼠,使用 13 MHz 线阵探头于术前及术后 12 h、24 h、n-3 PUFA 治疗 8 周后分别采集大鼠胸骨旁左心室长轴切面、短轴乳头肌切面二维动态图像,并于短轴切面获得 M 型超声心动图。调节帧频至 224 ~ 483 帧/s,图像深度 1 cm,采集左心室多普勒组织速度图像。测量左心室舒张末期内径(LVEDD)、左心室收缩末期内径(LVESD)、左心室射血分数(LVEF)和左心室短轴缩短率(LVFS)。

4. 心肌病理学观察:取心尖部组织 10% 甲醛常规固定,乙醇梯度脱水,二甲苯透明,石蜡包埋,切片厚度 4 μ m,HE 染色,显微镜下观察。

5. ELISA 法测定炎症细胞因子的表达:处死大鼠,心脏直接取血,3000 r/min 离心 5 min,上清冻存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱,ELISA 法分别测定炎症因子 IL-1 β 、

TNF- α 的表达。

6. TLR2 mRNA、TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA、IL-1 β mRNA 及 TNF- α mRNA 的表达:处死大鼠,取不同组心肌标本,采用 real-time PCR 法检测左心室心肌组织中的 TLR2 mRNA、TLR4 mRNA、NF- κ B mRNA、IL-1 β mRNA 及 TNF- α mRNA 的表达,用 Trizol 试剂提取细胞总 RNA,取 1 μ g RNA 逆转录成 cDNA,按常规方法建立 real-time PCR 反应体系和反应条件,采用美国公司 In-vitrogen 试剂盒,引物由上海生工生物工程技术有限公司合成,以 GAPDH 为内参,引物序列如前。在 ABI7900HT 实时定量 PCR 仪上,按照默认的反应程序进行反应。为消除加样误差,每个标本设 3 个重复管,结果数据为 Ct 值。首先计算所有标本 TLR2、TLR4、NF- κ B、IL-1 β mRNA 及 TNF- α 和 GAPDH 3 个重复孔的平均 Ct 值。 $\Delta\Delta$ Ct 目的基因 = 每个标本的目的基因 Ct 值 - 此标本的内参基因 GAPDH Ct 值。基因相对表达量采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算。

7. Western blot 法检测心肌中 TLR2、TLR4 蛋白的表达:分别取不同组心肌标本,按蛋白提取试剂盒提取手册提取并收集心肌组织蛋白质,采用蛋白定量试剂盒(美国 Bio-Rad)测蛋白浓度。再将样品加入 5 \times 变性缓冲液混匀,100 $^{\circ}$ C 下变性 5 min。均取 20 μ g 浓度蛋白样品经 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,并电转移至 PVDF 膜上。以 5% 脱脂奶粉封闭 1 h 后依次加入 TLR2、TLR4 一抗 4 $^{\circ}$ C 过夜、辣根过氧化物酶(HRP)偶联的二抗室温孵育 1 h, TBST 洗膜后, ECL 增强发光, X 线曝光,记录实验结果,记录目的蛋白条带与 β -actin 条带的灰度值比值,实验重复 3 次。

三、统计学分析

采用 SPSS 13.0 统计软件进行数据分析,数据均以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,组间数据比较采用单因素方差分析, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、超声心动图心功能检测

如表 1 所示,假手术组大鼠各项心功能指标均在正常范围之内,而心力衰竭模型组各项心功能指标均

发生了明显的变化,LVEDD、LVESD 明显高于假手术组和对照组,而 LVEF 及 LVFS 则明显降低(P 均 < 0.01);n-3 PUFA 治疗组大鼠与心力衰竭组相比各项心功能指标均明显改善,LVEDD 和 LVESD 明显降低,LVEF 及 LVFS 明显升高(P 均 < 0.05)。

二、大鼠心肌组织 HE 染色观察

假手术组大鼠心肌细胞排列完整,肌纤维排列整齐,间质细胞无增生,细胞无变性坏死、炎性浸润,胞质着色均匀。心力衰竭模型组则见心肌纤维组织着色不均,纹理消失,心肌细胞核肿胀明显,核萎缩、消失或溶解,局灶性内膜下纤维化,心肌纤维走行中断。n-3 PUFA 组虽也有心肌纤维的轻度变形等损害,但与模型组相比心肌损害明显减轻,见图 1。

三、各组大鼠血清中炎性细胞因子测定结果比较

各组大鼠血清中炎性细胞因子 IL-1 β 、TNF- α 测定结果显示,对照组和假手术组间无显著性差异,而心力衰竭组与假手术组相比,血清炎性细胞因子水平均明显升高(P 均 < 0.01);经过 n-3 PUFA 喂养后的心力衰竭大鼠血清 IL-1 β 、TNF- α 与心力衰竭组相比明显降低(P 均 < 0.05),但仍高于假手术组(P 均 < 0.05),见图 2。

四、各组大鼠心肌组织 TLR2、TLR4、NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α mRNA 测定结果

我们在 RNA 水平定量检测了假手术组、心力衰竭组及 n-3 PUFA 治疗组心肌组织 TLR2、TLR4、NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α mRNA 表达,结果显示与假手术组相比,心力衰竭组上述各项指标均明显上调(P 均 < 0.01);n-3 PUFA 治疗组与心力衰竭组相比则明显下调心肌组织中 TLR2、TLR4、NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α mRNA 的表达(P 均 < 0.05),见表 2。

五、Western blot 检测心肌组织 TLR2、TLR4 蛋白表达结果分析

我们用 Western blot 法检测心肌组织中 TLR2、TLR4 在蛋白水平的表达情况,结果显示见图 3,4,假手术组心肌组织中 TLR2、TLR4 均有表达,但 TLR4 表达较 TLR2 弱;通过 Image J 软件及 SPSS 13.0 分析显示,心力衰竭组 TLR2/4 表达均高于假手术组(P 均 < 0.05),

表 1 各组心功能检测指标的变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | LVEDD(mm) | LVESD(mm) | LVEF(%) | LVFS(%) |
|------------|-------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|--------------------------------|
| 正常对照组 | 5.02 \pm 0.49 | 1.32 \pm 0.23 | 89.32 \pm 6.45 | 75.42 \pm 4.05 |
| 假手术组 | 5.13 \pm 0.51 | 1.36 \pm 0.26 | 90.02 \pm 5.49 | 76.38 \pm 5.23 |
| 心力衰竭组 | 6.62 \pm 0.19 ^{ab} | 3.72 \pm 0.24 ^{ab} | 55.62 \pm 2.42 ^{ab} | 46.72 \pm 2.45 ^{ab} |
| n-3 PUFA 组 | 5.95 \pm 0.23 ^c | 2.68 \pm 0.65 ^c | 78.68 \pm 3.49 ^c | 61.02 \pm 2.62 ^c |

注:与正常对照相比,^a $P < 0.01$;与假手术对照组相比,^b $P < 0.01$;与心力衰竭组相比,^c $P < 0.05$

表2 各组大鼠心肌组织 TLR2/4、NF-κB 及炎症细胞因子 mRNA 表达变化($\bar{x} \pm s, n = 10$)

| 组别 | TLR2 mRNA | TLR4 mRNA | NF-κB mRNA | IL-1β mRNA | TNF-α mRNA |
|------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|----------------------------|
| 假手术组 | 0.613 ± 0.212 | 0.027 ± 0.016 | 0.021 ± 0.007 | 0.011 ± 0.012 | 0.016 ± 0.006 |
| 心力衰竭组 | 1.104 ± 0.221 ^a | 0.052 ± 0.012 ^a | 0.047 ± 0.011 ^a | 0.132 ± 0.015 ^a | 0.042 ± 0.012 ^a |
| n-3 PUFA 组 | 0.824 ± 0.221 ^b | 0.038 ± 0.018 ^b | 0.031 ± 0.008 ^b | 0.068 ± 0.034 ^b | 0.028 ± 0.012 ^b |

注:与假手术组相比,^a $P < 0.01$;与心力衰竭组相比,^b $P < 0.05$

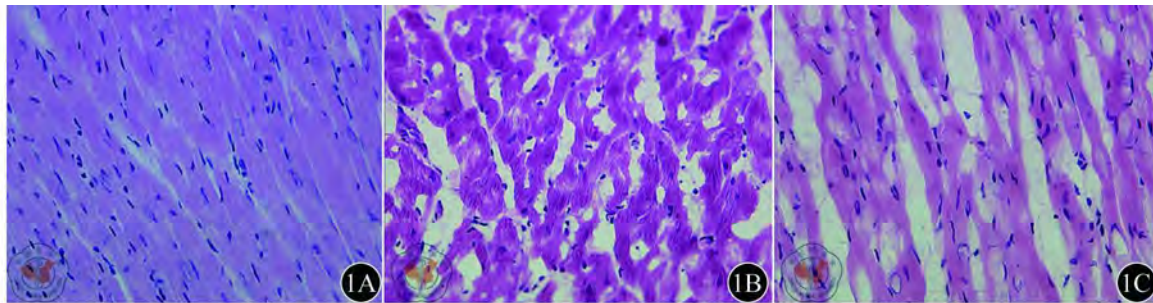


图1 光镜下大鼠心肌组织HE染色图片(×200)。1A:假手术组;1B:心力衰竭组;1C:n-3 PUFA组

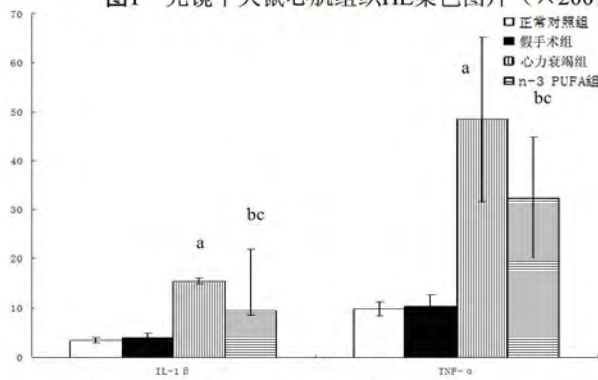


图2 各组大鼠血清细胞因子IL-1β、TNF-α (pg/ml) 表达(与假手术组相比,^a $P < 0.01$;与心力衰竭组相比,^b $P < 0.05$;与假手术组相比,^c $P < 0.05$) 图3 各组TLR2 表达(1: n-3 PUFA组;2: 心力衰竭组;3: 假手术组)

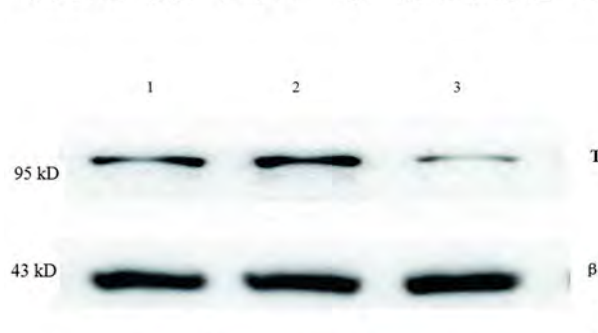
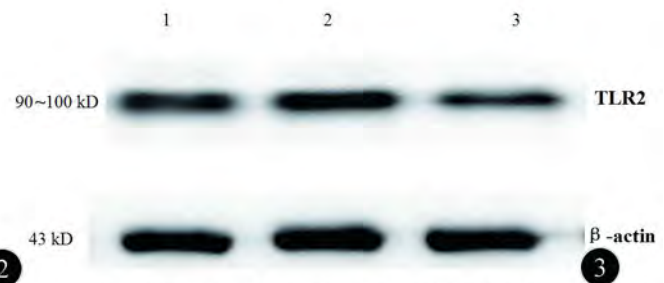
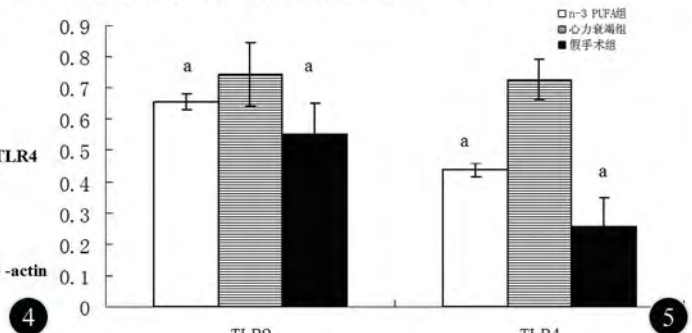


图4 各组TLR4 表达(1: n-3 PUFA组;2: 心力衰竭组;3: 假手术组) 图5 各组TLR2、TLR4蛋白定量表达比较(与心力衰竭组相比,^a $P < 0.05$)



而n-3 PUFA 治疗组与心力衰竭模型组相比,TLR2、TLR4 表达则是下调的(P 均 < 0.05),见图5。

讨论

慢性心力衰竭是各种心脏疾病的终末阶段,尽管治疗方式不断改进,但就大多数国家而言,伴随着社会老龄化的加重,慢性心力衰竭的发病率和致死率仍不断攀升,因此迫切需要有效的治疗方式来防治心力衰竭。目前的研究来看,对人们最有吸引力的方式之一

为营养方式,如膳食补充 n-3 PUFA。尽管已有一些大规模临床试验支持 n-3 PUFA 能使慢性心力衰竭患者在规范化治疗基础上获益^[5],但遗憾的是,关于 n-3 PUFA 对心力衰竭作用的确切生物学机制目前尚不明确,因此有必要对其进行深入探讨。

近年来大量的证据提示免疫激活参与了慢性心力衰竭的发生发展,这可能是慢性心力衰竭的重要机制之一。研究表明,慢性心力衰竭时伴随的免疫激活实际上是一种免疫失衡,它主要表现为炎症细胞因子的

增加和抗炎性细胞因子相对或绝对不足,也就是细胞因子网络的失衡。研究还发现 n-3 PUFA 的抗炎效应可能与其调控转录因子表达的作用相关,细胞因子均是通过核转录因子 NF- κ B 调控的,而其在慢性心力衰竭时处于激活状态,本研究小组前期通过阿霉素诱导的慢性心力衰竭模型,发现 n-3 PUFA 不仅能减轻心力衰竭症状,而且还下调炎症介质 IL-10 和 TNF- α 的产生,调控心力衰竭所致的细胞因子网络失衡^[4],但具体抗炎机制不明。近来有体外研究发现,n-3 PUFA 能阻断 LPS 诱导的 NF- κ B 激活和 TNF- α mRNA 表达^[6-7],本研究通过腹主动脉缩窄法建立慢性心力衰竭的大鼠模型,不仅再次证实了 n-3 PUFA 能减轻心力衰竭大鼠症状(超声心动图和病理组织学改变证实),而且还进一步发现心力衰竭大鼠不仅血清细胞因子 IL-1 β 和 TNF- α 表达水平增加,其心肌组织中 NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α mRNA 表达也上调,而 n-3 PUFA 治疗后则能下调心力衰竭大鼠心肌组织中 NF- κ B、IL-1 β 、TNF- α mRNA 的表达,降低血清中炎症细胞因子的水平。

近来的动物实验和临床研究发现,TLR2/4 可能参与了慢性心力衰竭的发生和发展^[8]。Thomas 等^[9]在对烧伤后心力衰竭的小鼠模型研究中发现,无 TLR4 表达的小鼠心力衰竭的发生率明显低于正常的小鼠。TLR2 基因缺陷小鼠经冠状动脉结扎造模后,Shishido 等^[10]发现死亡率和左心室功能不良发生率明显降低,在相似的梗死面积条件下,与野生型小鼠相比,TLR2 缺陷小鼠较少发生心室重塑。胡有东等^[11]研究发现,随着心功能分级的升高和 LVEF 的下降,老年慢性心力衰竭患者外周血单核细胞表面 TLR2 和 TLR4 的表达明显上调,由此他们推测 TLR2 和 TLR4 的表达显著上调可能是促进老年慢性左心力衰竭发生发展的机制之一。最近 Hsueh 等^[12]研究发现,n-3 PUFA 能通过降低 TLR2 介导的信号通路表达而抑制 LPS 诱导的 ob/ob 大鼠脂肪干细胞 IL-6 和 IL-6 mRNA 表达,但该研究为体外实验,本研究通过建立动物模型,结果发现无论是在 mRNA 还是蛋白水平,心力衰竭组心肌组织中 TLR2、TLR4 表达均是上调的,且 TLR2 的表达似乎高于 TLR4,而 n-3 PUFA 组则能明显降低心力衰竭大鼠心肌组织中 TLR2、TLR4 的表达,因此本研究进一步证实 TLR2/4 参与了慢性心力衰竭的发生和发展,且可能与炎症细胞通路相关,而 n-3 PUFA 则能明显抑制心力衰竭心肌组织中的 TLR2/4 表达,影响下游 NF- κ B 和炎症性细胞因子的表达。

本研究尽管从整体水平初步提示 n-3 PUFA 可能下调了心力衰竭心肌组织中 TLR2/4 表达,抑制 NF- κ B 激活和炎症性细胞因子如 IL-1 β 、TNF- α 表达,但这些作用之间有无直接的相关性呢?是否直接通过下调 TLR2/4-NF- κ B-CK 这一信号通路而干预慢性心力衰竭的发生进展呢?究竟是以 TLR2 还是 TLR4 信号通路为主呢?因此,我们下一步的研究将通过在体外应用 TLR2/4 阻断剂来验证 n-3 PUFA 是否通过抑制 TLR2/4-NF- κ B-CK 信号通路而发挥抗炎作用,进而干预心力衰竭的发展,以上问题的解决必将有利于明确 n-3 PUFA 干预慢性心力衰竭的机制。

参 考 文 献

- [1] Kromhout D, Yasuda S, Geleijnse JM, et al. Fish oil and omega-3 fatty acids in cardiovascular disease: do they really work? *Eur Heart J*, 2012, 33:436-443.
- [2] Marchioli R, Sirtella MG, Levantesi G, et al. Omega-3 fatty acids and heart failure. *Curr Atheroscler Rep*, 2009, 11:440-447.
- [3] Fonarow GC. Statins and n-3 fatty acid supplementation in heart failure. *Lancet*, 2008, 372:1195-1196.
- [4] Teng LL, Shao L, Zhao YT, et al. The beneficial effect of n-3 polyunsaturated fatty acids on doxorubicin-induced chronic heart failure in rats. *J Int Med Res*, 2010, 38:940-948.
- [5] McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*, 2012, 33:1787-1847.
- [6] Lee JY, Plakidas A, Lee WH, et al. Differential modulation of Toll-like receptors by fatty acids: preferential inhibition by n-3 polyunsaturated fatty acids. *J Lipid Res*, 2003, 44:479-486.
- [7] Schaeffler A, Gross P, Buettner R, et al. Fatty acid-induced induction of Toll like receptor-4/nuclear factor-kappaB pathway in adipocytes links nutritional signalling with innate immunity. *Immunology*, 2009, 126:233-245.
- [8] Vallejo JG. Role of toll-like receptors in cardiovascular diseases. *Clin Sci (Lond)*, 2011, 121:1-10.
- [9] Thomas JA, Tsen MF, White DJ, et al. TLR4 inactivation and rBP1 (21) block burn-induced myocardial contractile dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2002, 283:1645-1655.
- [10] Shishido T, Nozaki N, Yamaguchi S, et al. Toll-like receptor-2 modulates ventricular remodeling after myocardial infarction. *Circulation*, 2003, 108:2905-2910.
- [11] 胡有东,李侠,程蕴琳,等. TLR2 和 TLR4 与老年慢性左心力衰竭关系的研究. *实用老年医学*, 2009, 23:426-428.
- [12] Hsueh HW, Zhou Z, Whelan J, et al. Stearidonic and eicosapentaenoic acids inhibit interleukin-6 expression in ob/ob mouse adipose stem cells via Toll-like receptor-2-mediated pathways. *J Nutr*, 2011, 141:1260-1266.

(收稿日期:2012-11-05)

(本文编辑:戚红丹)