

• 综述 •

哺乳动物 Toll 样受体与组织再生修复

章 婷¹⁾, 张志明²⁾, 赵本华¹⁾, 张智仁³⁾, 苏艳华¹⁾*

(¹⁾ 厦门大学医学院公共卫生系, 福建 厦门 361005; (²⁾ 顺德职业技术学院医学系, 广东 顺德 528300;

(³⁾ 德国 Tuebingen 大学脑研究所, Calwer Str 3, D-72076 Tuebingen)

摘要 机体损伤后通过诱导组织细胞产生复杂而又相互调控的系列反应,来促进损伤组织的再生。不同细胞因子、生长因子及细胞之间的协调平衡对于组织再生的调节非常重要,免疫系统在此过程中起着极其重要的作用。Toll 样受体(Toll-like receptors,TLRs)可识别微生物病原体,在触发机体防御性抗病原微生物免疫反应中发挥着重要作用,是先天免疫系统中必不可少的重要成分,TLRs 内源性配体的存在提示 TLRs 不仅可诱导机体防御性的抗微生物免疫反应,同时还是机体损伤后启动组织再生修复的敏感监测系统。本文概述了 TLRs 及其内源性配体,以及 TLRs 在诱导损伤后组织再生中的作用。TLR 内源性配体及其在组织再生过程中的作用为促进机体损伤组织的再生修复提供了新的思路策略。

关键词 Toll 样受体; 内源性配体; 组织修复; 哺乳动物

中图分类号 R363

Mammalian Toll-like Receptors and Tissue Regeneration

ZHANG Ting¹⁾, ZHANG Zhi-Ming²⁾, ZHAO Ben-Hua¹⁾, ZHANG Zhi-Ren³⁾, SU Yan-Hua¹⁾*

(¹⁾ Department of Public Health, Medical College of Xiamen University, Xiamen 361005, Fujian, China;

(²⁾ Department of Medicine, Shunde Polytechnic School, Shunde 528300, Guangdong, China;

(³⁾ Institute of Brain Research, University of Tuebingen, Calwer Str. 3, D-72076 Tuebingen, Germany)

Abstract The coordination of different functions of cytokines or growth factors and cellular responses is important to the regulation of tissue regeneration. The immune system plays a critical role in this process. Toll-like receptors (TLRs) are the key sensors to detect “danger signals” and trigger the essential defensive innate immune responses. The identification of endogenous TLR ligands indicated that TLRs may also serve as a sensitive detection system to evoke tissue regeneration after injury. The mammalian endogenous TLR ligands and their functions in tissue regeneration will be discussed.

Key words Toll-like receptor; endogenous ligand; tissue regeneration; mammal

机体组织的再生是修复因疾病、损伤或衰老而受损的细胞及组织结构的过程。机体存在固有的但有限的修复受损器官或组织的能力。再生修复是一个极其复杂的过程,需要干细胞、生长因子、细胞因子、炎性因子、血管因子和细胞外基质等之间的相互协调及调控作用。越来越多的研究显示免疫机制在调节受损组织再生修复过程中的重要性,同时也提示作为清除体内病原微生物感染的第一道防线的先天免疫可能在受损组织器官结构和功能修复过程中发挥着重要作用^[1,2]。

多细胞生物在长期的进化过程中形成了一套有效识别和清除感染物的免疫反应系统,即天然免疫

(innate immunity) 和获得性免疫(adaptive immunity)系统。天然免疫在进化过程中产生了一套天然免疫识别分子,又称模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),可识别病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),PAMPs 是病原体在漫长的进化过程中一直保留的

收稿日期: 2009-08-06; 接受日期: 2009-12-02

* 联系人 Tel: 0592-2187848 2188682;

E-mail: suyanhua813@xmu.edu.cn

Received: August 6 2009; Accepted: December 2 2009

* Corresponding author Tel: 0592-2187848, 2188682;

E-mail: suyanhua813@xmu.edu.cn

结构是病原体生存最为根本的结构,因而极为保守。PPRs 通过识别病原微生物的 PAMPs 来察觉机体感染的存在^[1]。Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)属于 PPRs 的一类,TLRs 识别不同的 PAMPs 后,可触发机体先天免疫应答,进一步启动细胞内信号转导通路,诱导特异性基因表达,分泌各种细胞因子,在启动机体防御性抗病原微生物免疫反应中发挥着重要作用^[4]。同时,越来越多的研究显示 TLRs 也在组织再生过程中起着关键作用,有研究表明某些 TLRs 的缺乏可导致肝脏及肺脏组织再生过程的受损^[5,6];此外,有研究发现外周给药激活某些 TLRs 后可以诱导大鼠中枢神经系统中包括神经干细胞在内的细胞增殖^[7]。本文在此将有关哺乳动物的 TLRs 及其与组织再生的关系的研究加以综述。

1 哺乳动物的 TLRs

免疫系统是机体在长期进化历程中形成的复杂防御系统,其基本功能是识别外来微生物抗原以及由其产生的危险预警信号、启动激活下游的继发事件并最终清除外源致病性物质,以保持机体的内稳态。长期以来,天然免疫一直被视为机体进化历程中的低等形式,是在精确复杂的特异性免疫产生之前的铺垫。然而,TLRs 的发现则彻底改变了这一看法。

1.1 哺乳动物 TLRs 的外源性配体

TLRs 是进化中形成的 PRRs,从昆虫、植物、动物到人类都有同样的系统。TLRs 是在研究果蝇胚胎发育时发现的 1 种决定果蝇背腹侧的分化基因(dToll)编码的跨膜受体蛋白,dToll 不仅影响胚胎发育,而且参与成蝇的免疫反应,dToll 功能缺失的果蝇显示对真菌感染的易感性,说明 Toll 样受体具有介导抗真菌感染信号转导的功能。哺乳动物的 TLRs 是 Toll 样蛋白的同源体,人体 TLRs 家族目前已被确认的成员共有 13 个^[4](Table 1),TLRs 是 I 型跨膜受体,由富含亮氨酸重复基序(leucine rich repeats, LRRs)的胞外区、短的跨膜区及 Toll/IL-1 受体胞内高度同源结构域(Toll/IL-1R, TIR)3 个功能区组成,其中 TIR 是启动下游级联反应所必需的,是 TLRs 向下游传递信号的核心元件^[8]。TLRs 的外源性配体主要来自病原微生物,是微生物进化过程中的保守成分,即 PAMPs,如细菌的脂多糖、胞壁酸、肽聚糖以及细菌和病毒的核酸等。机体感染时,TLRs 视入侵的病原微生物为“危险信号”(danger signal),利用它们的胞外结构域来识别细菌、病毒和

真菌的多种不同的 PAMPs (Table 1),如 TLR2 识别脂多肽与脂蛋白,TLR3 识别病毒双链 RNA,TLR4 识别脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),TLR5 识别细菌的鞭毛蛋白,TLR7/8 识别病毒单链 RNA,TLR9 识别非甲基化的胞嘧啶鸟嘌呤(CpG)二核苷酸 DNA,TLR11 识别尿路致病性大肠杆菌^[9]等,进而激活不同胞内信号级联通路,引发系列抗病原微生物的免疫效应,成为机体抵御外物入侵的第一道防线。

1.2 哺乳动物 TLRs 的内源性配体

除了识别病原微生物的保守结构触发细胞免疫反应外,TLRs 还可识别一些内源性配体(Table 1),例如大分子的降解产物、蛋白水解产物、裂解细胞的胞内成分以及炎症反应过程中产生的产物^[10-12]。其中 DNA 免疫球蛋白复合体(DNA-immunoglobulin complex, DNA-IC)是公认的内源性配体之一,它具有强烈的诱导干扰素- α (interferon α , IFN- α)产生的作用,近期研究表明,DNA-IC 可通过 TLR9 及 Fc- γ 受体来激活 B 细胞和树突状细胞;从坏死细胞释放的内源性 RNA 可通过激活 TLR3 来诱导树突状细胞释放 IFN- α ^[13]。TLR3,TLR7,TLR 8,TLR 9 这 4 种 TLRs 位于细胞内可识别晚期内涵体内的核酸^[4],但其能否区别来自宿主本身与外来微生物的核酸尚待进一步研究。某些特定情况下,如机体组织损伤或机体清除凋亡细胞的功能缺失时,宿主源性的核酸就可能成为这些 TLRs 的内源性配体。热激蛋白(heat shock proteins, HSPs)具有分子伴侣的功能,并且已被证实是 TLR2 或 TLR4 的内源性配体。HSP60, HSP70 及 GP96 通过其与 TLR2 或 TLR4 的相互作用可以活化 NF- κ B,激活分裂原活化蛋白激酶,并诱导树突状细胞的成熟及细胞因子的合成^[15]。另一大类 TLR 内源性配体是细胞外基质的分解产物,如透明质酸片段(hyaluronan fragments)、硫酸肝素(heparan sulphate polysaccharide)、纤维蛋白原(fibrinogen)、纤维粘连蛋白额外结构域 A (fibronectin extra domain A)、肺表面活性蛋白 A (lung surfactant protein A)及高迁移率族蛋白(high-mobility group box 1 proteins, HMGB1)。这些内源性配体在细胞损伤及胞外基质重塑时暴露出来,被 TLR4 或 TLR2 识别。组织损伤后释放的透明质酸片段被 TLR4 识别后可激活树突状细胞及内皮细胞,最终引起 NF- κ B 的核转位及细胞因子的表达释放^[5]。有研究报道硫酸肝素经 TLR4 识别后可诱导树突状细胞成熟^[16];纤维蛋白原经 TLR4 识别后可

诱导巨噬细胞产生趋化因子^[17];组织损伤可以导致纤维粘连蛋白额外结构域 A 的生成,经 TLRs 识别后可激活炎症反应相关基因的表达^[18];肺表面活性蛋白 A 经 TLR4 的识别后可诱导某些细胞因子合成的增加^[19]。此外, HMGB1 蛋白也可在急性炎症反应时在胞外释放,并通过 TLR2 和 TLR4 识别后诱导炎症反应的发生^[20]。目前有许多种 TLR 内源性配体被报导,但除自身核酸外,其它内源性配体都经 TLR2 或 TLR4 识别后起作用。研究表明,不含 LPS 的 HSP70 与 HSP60 不能诱导 TLR2 与 TLR4 的活化^[21],提示内源性配体可能在机体应对危险信号的准备阶段已经被细菌的 LPS (TLR4) 或脂蛋白 (TLR2) 污染所致。因此,确保 TLRs 内源性配体的制剂不被高活性的外源性配体污染就显得非常重要。

1.3 哺乳动物 TLRs 介导的信号途径

TLRs 可在多种细胞不同程度地表达,包括单核细胞、巨噬细胞、小胶质细胞、树突状细胞、B 细胞、T 细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞、星形胶质细胞、上皮细胞及许多内皮细胞。不同的 TLR 可通过多种辅助因子及接头蛋白分子的参与激活不同的信号传导途径^[22-23]。不同 TLRs 的功能也因其表达方式及信号传导途径的不同而不同。人体内已确认的接头蛋白分子至少有 5 种,它们是: MyD88 (myeloid differentiation factor88, My88), Mal/TIRAP (toll-interleukin 1 receptor domain containing adaptor protein), TRIF/TICAM-1 (TIR-containing adapter molecule-1), TRAM/Tirp/TICAM-2 (TRIF-related adapter molecule) 及 SARM (sterile α and HEAT-Armadillo motifs)。按照 MyD88 接头蛋白的参与与否,TLRs 信号转导途径可分为 MyD88 非依赖和 MyD88 依赖途径。MyD88 非依赖途径,又称 TRIF 依赖途径,是由 TLR3 和 TLR4 介导的信号传导途径,此信号通路的启动最终可诱导炎症细胞因子及 IFN- α 的产生,在机体的抗病毒反应中发挥着重要作用。MyD88 依赖的信号途径是由除 TLR3 以外的其它 TLRs 所介导的信号传导途径,是 TLR 的经典激活途径,MyD88 是大多数 TLRs 活化所必需的接头蛋白分子,缺乏 MyD88 的小鼠易出现各种感染,且不对 LPS 表现炎症反应。MyD88 依赖途径是由包括 MyD88 在内的多种接头蛋白分子介导的系列反应,可诱导核转录因子- κ B (nuclearfactor- κ B, NF- κ B) 的转位与相应基因的活化转录;同时,其它转录因子的活化,如 AP-1 (activator protein 1), CREB (cAMP response element binding protein) 和 STATs

(signal transduction and activators of transcription),也已在哺乳动物不同 TLR 信号通路中被发现。这些转录因子的活化最终导致多种基因的表达,进而释放一系列前炎症因子、抗炎细胞因子、趋化因子、协同刺激分子及多重效应分子,进而发挥不同的生物学效应。研究发现,TLRs 识别 PAMP 后某些细胞因子如 IL-6 及 TNF- α (tumor necrosis factor α) 等的表达增加,可促进损伤组织的细胞增殖及血管形成;某些趋化因子的分泌增加,如 IL-8 (interleukin-8)、MCP (monocyte chemoattractant protein)、MIP (macrophage inflammatory protein) 可引起中性粒细胞在感染部位的浸润募集,且中性粒细胞、巨噬细胞的吞噬能力明显增强^[22];另有研究发现,TLRs 被相应 PAMP 激活后可诱导小鼠巨噬细胞产生一氧化氮杀死胞内的结核杆菌,还可以激活维生素 D 介导的杀菌反应^[24];LPS 或者细菌经 TLRs 识别后可诱导胃肠道细胞表达 α -defensin,细菌脂蛋白通过激活 TLR2 可诱导肺上皮细胞系 A549 分泌 β -defensin^[25-26],这些抗微生物多肽可直接参与病原体的清除。TLRs 的激活还可诱导 DCs 的成熟,刺激 DCs 表达协同刺激分子、MHC II 类分子、分泌不同细胞因子,来刺激淋巴细胞分化成 Th1、Th2 及 CTL 等各种不同的效应细胞,进而表现出有效的获得性免疫应答。以上研究显示 TLRs 介导的信号途径不仅具有参与机体内病原体的清除及组织稳态调节的功能^[15-27],同时还发挥着连接介导机体先天性免疫和特异性免疫反应之间的纽带功能,在宿主免疫防御反应和各种炎症修复过程中起着重要作用。

机体免疫系统中天然免疫识别受体把入侵病原生物及宿主体内病理状态下所产生的成分都视为“危险信号”,反映了天然免疫在抵御病原生物入侵和维持机体平衡中所起的重要作用。TLRs 内源性配体的存在对 TLRs 的主要功能是区别自我与非我的传统观念提出了挑战,有力地支持了免疫系统主要是参与识别危险信号而非异己信号的“危险假说”^[28]。此外,哺乳动物 TLRs 经内源性配体活化的机制也为更深入了解损伤后复杂的病理生理状况提供了重要的思路。

2 哺乳动物 TLRs 与组织再生

TLRs 是进化中形成的 PRRs,从果蝇到人类的物种体内均存在,它们通过先天免疫系统来参与调节机体的免疫应答;同时,许多生物体内的免疫反应均伴随着组织损伤及炎症修复过程。组织损伤后的

Table 1 The known exogenous and endogenous ligands of TLRs

TLRs	Exogenous TLRs ligands	Endogenous TLRs ligands
TLR1	Triacetylate lipopeptide of Bacteria Soluble factor of <i>Neisseria intracellularis</i>	Unknown
TLR2	PGN of G ⁺ LTA of G ⁺ Atypical LPS of G ⁻ BLP Glycolipid of <i>Spirilla</i> LAM of <i>Mycobacteria</i> Hemagglutinin of Measles virus MALP-2 of <i>Mycobacteria</i> Zysoman of <i>Saccharomyces</i> Glycosylational phosphoinositide of <i>Trypanosoma</i> Phospholipomannan of <i>Candida</i>	HSP70 HMGB1 Hyaluronan fragments
TLR3	dsRNA of virus ssRNA of WNV Poly I:C	RNA of host
TLR4	LPS of G ⁻ Taxol of plants Fusion protein of RSV Capsid protein of MMTV Mannan of <i>Candida</i> Glycoinositol phospholipids of <i>Trypanosoma</i>	HSP60 HSP70 HSP GP96 Hyaluronan fragments Heparan sulphate polysaccharide of host Fibrinogen of host Fibronectin extra domain A of host Lung surfactant protein A HMGB1 Defensin of host immune cell Elastase of host immune cell
TLR5	Flagellin of G ⁻	Unknown
TLR6	LTA of <i>Streptococcus</i> PGN of G ⁺ Zysoman of <i>Saccharomyces</i> MALP of <i>Mycobacteria</i> Biacetyllipopeptide of mycoplasma PSM of <i>Staphylococcus epidermidis</i>	Unknown
TLR7/8	ssRNA of virus R848 Loxoribine Bropirimine	Unknown
TLR9	Nonmethylated CpG DNA of Bacteria or virus dsDNA of HSV and MCMV Hemozoin of <i>Plasmodium</i> Synthetic CpG DNA	Chromosomal DNA DNA-IC
TLR10	Unknown	Unknown
TLR11	UPEC Profillin-like molecule of <i>Toxoplasma gondii</i>	Unknown
TLR12	Unknown	Unknown
TLR13	Unknown	Unknown

G⁺, Gram-positive bacteria; G⁻, Gram-negative bacteria; PGN, Peptidoglycan; LTA, Lipoteichoic acid; HSP, Heat shock proteins; LPS, lipopolysaccharide; HMGB1, High-mobility group box 1 proteins; BLP, Bacterial lipoprotein; LAM, Lipoarabinomannan; MALP, Macrophage-activating lipopeptide; dsRNA, Double stranded RNA; ssRNA, Single stranded RNA; HSV, Herpes simplex virus; MCMV, Murine cytomegalovirus; WNV, West Nile virus; Poly I:C, Polyinosine-polycytidylic acid; RSV, Respiratory syncytial virus; MMTV, Mouse mammary tumor virus; R848, Imidazoquinoline; DNA-IC, DNA-immunoglobulin complex; UPEC, Uropathogenic *Escherichia coli*; PSM, Phenol-soluble modulin

再生修复是一个复杂的过程,涉及炎症反应、血管生成、细胞外基质合成、表皮再生及胶原沉积等过程。多种类型的细胞、胞外基质成分、细胞因子及其它可溶性活性因子均参与了损伤组织再生修复过程^[2],该部分对 TLRs 在组织损伤后再生修复过程中的作用进行了阐述。

2.1 哺乳动物 TLRs 的内源性配体与组织再生

组织受损/再生过程中,许多细胞发生坏死并释放胞内成分。此外,胞外基质的不断转换过程中导致了分解产物的生成。这些细胞内成分及胞外基质的分解产物为 TLR 提供了内源性配体,经 TLRs 识别后可激活机体的先天免疫防御系统。有趣的是,坏死细胞(非健康或凋亡细胞)能活化树突状细胞,使其某些协同刺激分子及 MHC-II 类分子的表达增高^[9]。Sauter 等^[30]报导,坏死的肿瘤细胞可诱导免疫刺激的树突状细胞的成熟,使成熟的树突状细胞高水平表达 CD83、溶酶体相关的膜糖蛋白以及协同刺激分子 CD40 与 CD86。Basu 等^[31]进一步指出,由坏死细胞释放的 HSPs 可刺激巨噬细胞分泌细胞因子,通过激活 NF- κ B 通路最终诱导树突状细胞表达抗原提呈分子及协同刺激分子, Li 等^[32]研究进一步证明,是坏死细胞而非凋亡细胞活化了多种活性细胞如:成纤维细胞(fibroblasts),巨噬细胞(macrophages)或树突状细胞(dendritic cells)的 NF- κ B 信号转导通路,进而诱导炎症反应及组织修复相关的基因的表达,被诱导的基因包括中性粒细胞特异性趋化因子[细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子(cytokine-induced neutrophil chemoattractant)及巨噬细胞炎性蛋白-2(macrophage inflammatory protein-2)],金属蛋白酶 3(metalloproteinase 3)以及血管表皮生长因子,它们均在组织修复与重建中起着一定作用,而这些基因的表达都有赖于 TLR2 的存在。因此,机体损伤之后,坏死细胞至少可以通过被 TLR2 识别后来募集中性粒细胞并启动组织修复过程。

透明质酸是一种主要的细胞外基质的结构成分,它是一种高分子量的聚合物,在组织损伤处可发生迅速降解,透明质酸的可溶性低分子降解产物参与多种炎症及修复过程,并且已经确认它们在树突状细胞及内皮细胞内经 TLR4 识别后激活信号传递途径^[5]。透明质酸低分子片段经 TLR4 识别后可激活 MyD88 依赖途径,诱导 p38 和 p42/p44 蛋白激酶的磷酸化以及 NF- κ B 的核转位^[5]及树突状细胞的成熟与活化;此外,Spirig 等^[6]证实,透明质酸片段被 TLR4 识别后可刺激内皮细胞分泌趋化因子;

Jiang 等在基因敲除的小鼠身上建立肺损伤模型来研究透明质酸与 TLR 相互作用机制^[5,6]。结果显示,在急性肺损伤后产生的透明质酸片段被 TLR4 及 TLR2 识别后激活 MyD88 依赖途径,进而刺激巨噬细胞产生趋化因子。并且肺损伤后,在敲除 Myd88, Tlr4 及 Tlr2 的小鼠 [Myd88(原/原)/Tlr4(原/原)/Tlr2(原/原)]中显示中性粒细胞的跨上皮迁移受阻,成活率下降,上皮细胞凋亡增强,提示透明质酸与 TLR2 及 TLR4 的相互作用提供了启动炎症反应、维持上皮细胞的完整性及促进急性肺损伤的修复的信号,透明质酸与 TLR2/4 是机体启动创伤防御及修复过程的一个敏感检测指标。

TLRs 参与肝脏部分切除后的再生过程已被证明^[6]。MyD88 是大多数 TLRs 活化 NF- κ B 的必需分子,最终导致 IL-1、IL-6、IL-8、TNF- α 等多种细胞因子的产生,这些细胞因子在启动肝脏组织修复再生的引发阶段发挥关键作用。在 MyD88 敲除的小鼠中,肝脏部分切除后,出现 NF- κ B 活化障碍,IL-6 及 TNF- α 的量均显著减少,并且肝脏组织的早期修复也受阻^[6]。但是,也有报道 MyD88 参与机体的负向生长调控,包括参与机体的生长抑制及细胞凋亡过程^[32]。因此推测 MyD88 敲除小鼠的再生受损可能是由于其它信号通路的存在所致。

2.2 哺乳动物 TLRs 的外源性配体与组织再生

不仅内源性配体可通过 TLRs 识别后激活信号传递通路最终诱导组织再生的发生,外源性的 TLRs 配体也同样被证实有助于组织再生。巨噬细胞活化脂肽-2(macrophage-activating lipopeptide-2, MALP2) 可被 TLR2 和 TLR6 的异二聚体识别并诱导巨噬细胞及成纤维细胞中趋化因子的表达^[33]。MALP2 应用于糖尿病小鼠的皮肤创口处,可刺激创口周围单核细胞趋化蛋白-1 的生成,导致更多的巨噬细胞浸润聚集,在炎症反应的初始阶段刺激创口愈合,启动创口自发修复过程的形成^[34]。Glezer 等^[34]研究了 LPS 对于中枢神经系统髓鞘再生的影响,发现 LPS 脑部灌注可激活小胶质细胞并诱导血小板源性生长因子- α 的表达,并且可显著诱导少突胶质前体细胞的增殖,减少溴化乙啶所致的大脑损伤后的髓鞘碎片以及可能阻碍大脑功能恢复的副产物的聚集;此外,大脑损伤后由 LPS 触发的少突胶质前体细胞的聚集以及髓鞘再生的加速在野生型小鼠中已被观察到,但在 TLR4 基因错义突变的小鼠中未观察到。因此,一定条件下, LPS 经 TLR4 识别后可引发组织的再生修复^[34]。Su 等^[7]研究了 TLR 配体经外周给

药后对大鼠脊髓细胞增殖的影响,分别单次腹腔注射 TLR3 配体聚肌胞核苷酸(polyinosine-polycytidylic acid ,Poly I: C)、LPS 和 R848(TLR7/8 的配体)可一过性地引起大鼠脊髓内的细胞增殖,其中仅有小部分的增殖细胞是小胶质细胞源性的,但是 BrdU⁺/nestin⁺ 双阳性细胞的存在提示中枢神经系统(CNS) 中有局部神经干细胞的增殖;另外,细胞增殖的激活与小胶质细胞的活化有关,这些发现提示先天免疫系统与组织再生过程之间存在着复杂的相互作用. 另有研究发现脊髓损伤后局部给予 LPS 可显著改善运动功能及胶质源性神经营养因子的表达,表明 LPS 诱导的局部炎症反应导致了中枢神经系统组织

的修复过程的发生^[35].

因此,组织损伤后,一些内源性配体的释放可活化 TLRs,最终导致一系列基因表达来启动组织再生修复过程. 趋化因子,如细胞因子诱导的中性粒细胞趋化因子及巨噬细胞炎性蛋白-2,可诱导中性粒细胞及巨噬细胞的浸润并清除坏死细胞;金属蛋白酶表达的增加可以激发细胞外基质的重塑;此外,IL-6, TNF- α 及内皮生长因子等细胞因子的表达,可启动细胞增殖及血管生成. 因此,损伤后 TLRs 活化可能通过多种机制来促进组织的再生修复过程的发生(Fig. 1).

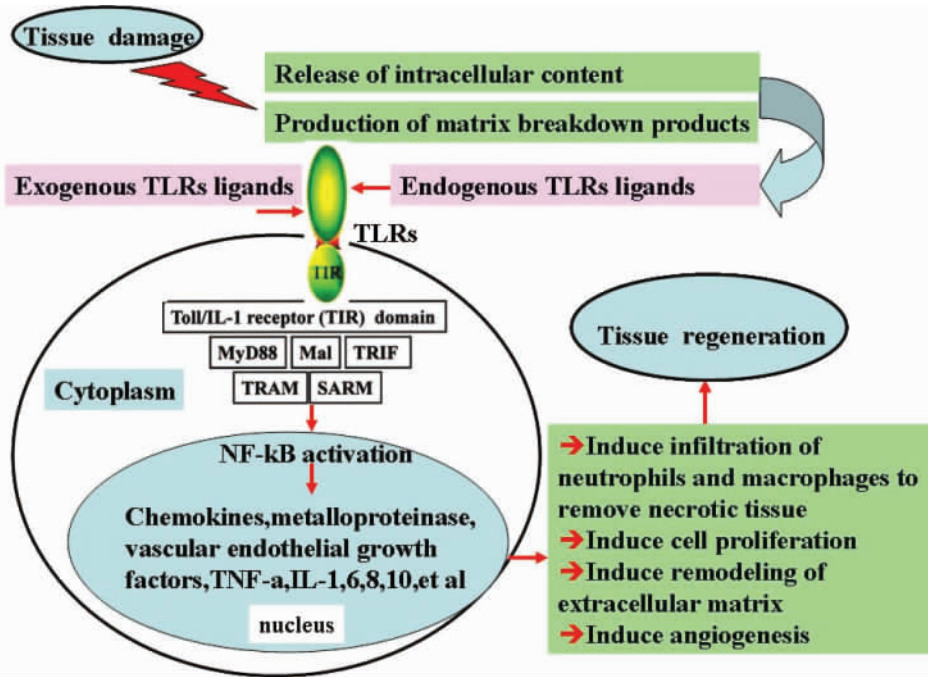


Fig. 1 The potential mechanisms by which TLRs are involved in tissue regeneration following tissue damage

Following tissue injury, certain endogenous TLR ligands such as extracellular matrix breakdown products and intracellular content are released, which activate TLRs via diverse adaptor molecules such as MyD88, Mal/TIRAP, TRIF/TICAM-1, TRAM/Tirp/TICAM-2 and SARM *et al*, resulting in expression of a variety of genes to initiate tissue regeneration. The induction of certain chemokines can induce infiltration of neutrophils and macrophages to remove necrotic cells; The increased expression of metalloproteinase may function to provoke extracellular matrix remodelling, while IL-6, TNF- α and endothelial growth factors can initiate cell proliferation and angiogenesis

3 结语

TLRs 在介导抗病原微生物的先天免疫反应中所发挥的重要作用已经人所熟知. TLRs 内源性配体,例如坏死细胞、热激蛋白及细胞外基质分解产物,在过去的几年里已获确认. 这些内源性配体在组织损伤或炎症反应后释放并活化 TLRs,进而诱导许多细胞因子的表达. 这些研究表明 TLRs 不仅

仅参与微生物的识别,还可感应内源性有害刺激的存在. 此外,某些 TLR 配体诱导组织再生的能力提示 TLRs 对维持组织内环境稳态发挥着重要作用^[66],来源于肠道共生生物(如肠道细菌)的 TLR 配体经 TLRs 识别后可诱导在细胞分化成熟中起重要作用基因的表达,从而促进肠道局部炎症快速恢复^[67],提示 TLRs 通过与肠道共生生物及其产物的相互作用在维持肠粘膜稳态中也发挥着重要作用. 尽

管 TLRs 在组织损伤后导致组织损伤的恶化也曾被报导^[88] ,但 TLRs 在损伤组织中的保护作用为进一步认识 TLRs 在组织再生修复过程中的作用及功能提供了新的视点,也为促进损伤组织再生修复的治疗提供了新的思路及策略。

参考文献(References)

- [1] Frantz S, Vincent KA, Feron O, *et al.* Innate immunity and angiogenesis [J]. *Circ Res* 2005 **96**(1): 15-26
- [2] Chao W. Toll-like receptor signaling: a critical modulator of cell survival and ischemic injury in the heart [J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009 **296**(1): H1-12
- [3] Janeway CA Jr, Medzhitov R. Innate immune recognition [J]. *Annu Rev Immunol* 2002 **20**(1): 197-216
- [4] Beutler BA. TLRs and innate immunity [J]. *Blood*, 2009 **113**: 1399-1407
- [5] Jiang D, Liang J, Fan J, *et al.* Regulation of lung injury and repair by Toll-like receptors and hyaluronan [J]. *Nat Med* 2005, **11**(11): 1173-1179
- [6] Campbell JS, Riehle KJ, Brooking JT, *et al.* Proinflammatory cytokine production in liver regeneration is myd88-dependent, but independent of cd14, tlr2, and tlr4 [J]. *J Immunol* 2006, **176**(4): 2522-2528
- [7] Su Y, Zhang Z, Trautmann K, *et al.* TLR and NOD2 ligands induce cell proliferation in the rat intact spinal cord [J]. *J Neuropathol Exp Neurol* 2005 **64**(11): 991-997
- [8] Kawai T Akira S. Signaling to NF- κ B by Toll-like receptors [J]. *Trends Mol Med* 2007 **13**(11): 460-469
- [9] Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signaling [J]. *Nat Rev Immunol* 2004 **4**(7): 499-511
- [10] Asea A. Heat shock proteins and toll-like receptors [J]. *Handb Exp Pharmacol* 2008, **183**: 111-127
- [11] Panter G, Kuznik A, Jerala R. Therapeutic applications of nucleic acids as ligands for Toll-like receptors [J]. *Curr Opin Mol Ther* 2009 **11**(2): 133-145
- [12] Rahman AH, Eisenberg RA. The role of toll-like receptors in systemic lupus erythematosus [J]. *Springer Semin Immunopathol* 2006 **28**(2): 131-143
- [13] Marshak-Rothstein A. Toll-like receptors in systemic autoimmune disease [J]. *Nat Rev Immunol* 2006, **6**(11): 823-835
- [14] Latz E, Schoenemeyer A, Visintin A, *et al.* TLR9 signals after translocating from the ER to CpG DNA in the lysosome [J]. *Nat Immunol* 2004 **5**(2): 190-198
- [15] Hu X, Chen J, Wang L, *et al.* Crosstalk among Jak-STAT, Toll-like receptor, and ITAM-dependent pathways in macrophage activation [J]. *J Leukocyte Biol* 2007 **82**(2): 237-243
- [16] Spirig R, van Kooten C, Obregon C, *et al.* The complement inhibitor low molecular weight dextran sulfate prevents TLR4-induced phenotypic and functional maturation of human dendritic cells [J]. *J Immunol*, 2008 **181**(2): 878-890
- [17] Kuhns DB, Priel DA, Gallin JL. Induction of human monocyte interleukin (IL)-8 by fibrinogen through the toll-like receptor pathway [J]. *Inflammation* 2007 **30**(5): 178-188
- [18] Lasarte JJ, Casares N, Gorraiz M, *et al.* The extra domain A from fibronectin targets antigens to TLR4-expressing cells and induces cytotoxic T cell responses *in vivo* [J]. *J Immunol*, 2007, **178**(2): 748-756
- [19] Henning LN, Azad AK, Parsa KV, *et al.* Pulmonary surfactant protein A regulates TLR expression and activity in human macrophages [J]. *J Immunol* 2008 **180**(12): 7847-7858
- [20] Van Zoelen MA, Yang H, Florquin S, *et al.* Role of toll-like receptors 2 and 4, and the receptor for advanced glycation end products in high-mobility group box 1-induced inflammation *in vivo* [J]. *Shock*, 2009 **31**(3): 280-284
- [21] Tsan MF, Gao B. Heat shock proteins and immune system [J]. *J Leukocyte Biol* 2009 **85**(6): 905-910
- [22] Iwasaki A, Medzhitov R. Toll-like receptor control of the adaptive immune responses [J]. *Nat Immunol*, 2004, **5**(10): 987-995
- [23] Yamamoto M, Takeda K, Akira S. TIR domain-containing adaptors define the specificity of TLR signaling [J]. *Mol Immunol* 2004 **40**(12): 861-868
- [24] Liu PT, Stenger S, Li H, *et al.* Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response [J]. *Science*, 2006 **311**(5768): 1770-1773
- [25] Ayabe T, Satchell DP, Wilson CL, *et al.* Secretion of microbicidal alpha-defensins by intestinal Paneth cells in response to bacteria [J]. *Nat Immunol* 2000 **1**(2): 113-118
- [26] Birchler T, Seibl R, Buchner K, *et al.* Human Toll-like receptor 2 mediates induction of the antimicrobial peptide human beta-defensin 2 in response to bacterial lipoprotein [J]. *Eur J Immunol* 2001 **31**(11): 3131-3137
- [27] Palm NW, Medzhitov R. Pattern recognition receptors and control of adaptive immunity [J]. *Immunol Rev*, 2009 **227**(1): 221-233
- [28] Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self [J]. *Science* 2002 **296**(5566): 301-305
- [29] Lee KW, Lee Y, Kim DS, *et al.* Direct role of NF- κ B activation in Toll-like receptor-triggered HLA-DRA expression [J]. *Eur J Immunol* 2006 **36**(5): 1254-1266
- [30] Sauter B, Albert ML, Francisco L, *et al.* Consequences of cell death: exposure to necrotic tumor cells, but not primary tissue cells or apoptotic cells, induces the maturation of immunostimulatory dendritic cells [J]. *J Exp Med*, 2000 **191**(3): 423-434
- [31] Basu S, Binder RJ, Suto R, *et al.* Necrotic but not apoptotic cell death releases heat shock proteins, which deliver a partial maturation signal to dendritic cells and activate the NF- κ B pathway [J]. *Int Immunol*, 2000 **12**(11): 1539-1546
- [32] Li X, Qin J. Modulation of Toll-interleukin 1 receptor mediated signaling [J]. *J Mol Med* 2005 **83**(4): 258-266
- [33] Buwitt-Beckmann U, Heine H, Wiesmüller KH, *et al.* Toll-like receptor 6-independent signaling by diacylated lipopeptides [J]. *Eur J Immunol* 2005 **35**(1): 282-289

- [34] Glezer I, Lapointe A, Rivest S. Innate immunity triggers oligodendrocyte progenitor reactivity and confines damages to brain injuries [J]. *FASEB J* 2006 **20**:750-752
- [35] Hashimoto M, Nitta A, Fukumitsu H, *et al.* Inflammation-induced GDNF improves locomotor function after spinal cord injury [J]. *Neuroreport* 2005 **16**(6):99-102
- [36] Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Toll-like receptors and cancer [J]. *Nat Rev Cancer* 2009 **9**(1):57-63
- [37] Rakoff-Nahoum S, Paglino J, Eslami-Varzaneh F, *et al.* Recognition of commensal micro-flora by toll-like receptors is required for intestinal homeostasis [J]. *Cell* 2004 **118**(2):229-241
- [38] Oyama J, Blais C Jr, Liu X, *et al.* Reduced myocardial ischemia-reperfusion injury in toll-like receptor 4-deficient mice [J]. *Circulation* 2004 **109**(6):784-789

中国生物化学与分子生物学会 2010 年学术活动计划表

活动名称	主要内容	时间 地点	联系人 电话
1. 《分子生物学》及《生物化学》教材定稿会(30人)	药理学类《分子生物学》,成教类《生物化学》教材定稿	1月15-19日 云南昆明	于英君 0451-82196134 唐炳华 010-84715656
2. 第三届全国生物质谱暨蛋白质组数据处理学术交流会(200人)	讨论生物质谱、蛋白质组学技术和应用以及数据挖掘方面的现状及其进展	5月15-17日 云南丽江	张雪莉 010-80705188
3. 11 th Chinese International Peptide Symposium(150人)	国际学术会议	7月 甘肃兰州	王锐 0931-8912567
4. 2010年全国糖生物学会议(140人)	活跃国内糖生物学、糖化学、糖工程研究的学术气氛,促进学科建设和产业化进步	8月10-13日 吉林长春	张剑波 021-62233853
5. 第七届医学生生化会议(150人)	学术会议、理事会换届改选	8月 青海西宁	缪时英 010-65296418 格日力 0971-6142063
6. 第十届全国基因与基因组学术研讨会(120人)	基因表达调控	8月 上海	李伯良 陈江野 021-54921251 jychenlab@sibs.ac.cn
7. 第十届全国脂质与脂蛋白学术会议(300人)	1) 脂质与脂蛋白病理生理学; 2) 脂质与脂蛋白的药物控制; 3) 脂蛋白研究新进展; 4) 脂代谢紊乱疾病的分子生物学检验; 5) 血脂及其相关指标检测的方法学研究; 6) 血脂指标在临床疾病诊断中的应用研究; 7) 血脂检测的实验室质量控制与标准化	8月 湖北宜昌	陈保生 010-65296413 周新 027-67813233 黎健 010-58115048 王绿娅 010-64456436
8. 中医药生物化学与分子生物学会 2010 年学术年会(30人)	中医药生化学术研讨、教学建设	8月 贵州贵阳	唐炳华 010-84715656
9. 全国第六届海洋生物化学与分子生物学学术研讨会(250人)	海洋生物化学与分子生物学学术研讨	8月10-12日 上海	缪辉南 021-25070306-802