

3 原因分析

3.1 与部位关系 由上表可以看出手背、踝部静脉炎发生率高于腕部、肘部,可能与远端回流缓慢,血液在血管内滞留,易形成血栓有关。另外,人体下肢静脉瓣膜较多,血流缓慢也容易引起静脉炎。所以,应用时尽量避免下肢静脉留置套管针,要选择粗、直、血流丰富及无静脉瓣的血管,不宜选择靠近神经、韧带、关节部位的血管,以选上肢头静脉、贵要静脉、肘正中静脉为宜。

3.2 与季节和时间关系 夏季天气炎热,皮脂腺分泌汗液增多是引发留置针感染的一个重要因素,所以在夏季输液前应擦洗干净,清除穿刺点周围的汗液分泌,以减少感染。另外由表中可以看出留置时间与感染率成正相关关系,因而留置针保留天数一般以不超过 5 d,夏季不超过 3 d 为宜。

3.3 与敷贴更换关系 通过上表显示,频繁更换敷贴也是引发感染的一个因素,留置期间粘贴牢固,减少粘贴与皮肤间缝隙,保证敷贴清洁、干燥,敷贴视污染状况随时更换。更换敷贴消毒时由内向外作圆周状消毒,保持足够的消毒时间,勿用手触摸到消毒部位以防感染,消毒液不宜接触针孔以免引发静脉炎。拔针前消毒,应掀开粘贴,用 75% 酒精消毒穿刺部位 2 次,面积 6 cm × 10 cm。在使用留置针期间,发现留置针肝素帽反复暴露,频繁接触其它物品时要随时更换或用胶布牢固覆盖以减少感染途径。

3.4 与进针深度关系 经调查发现穿刺时针梗与穿刺点保持 0.1 ~ 0.2 mm 的距离感染发生率远远低于对照组,所以,应用留置针穿刺时注意留置针的针梗不要全部送入血管,要与皮肤保持一定距离,以免患者对材料过敏,造成穿刺部位发生红肿而引发感染。

3.5 与技术操作关系 本调查结果表明,无菌操作和操作技术的执行情况也是发生感染的主要因素。所以洗手、带无菌手套和严格的消毒对减少感染尤为重要。另外静脉留置针操作过程中应特别注意无菌操作,尽量缩短留置时间,以不超过 72 h 为宜。

3.6 与封管关系 如果封管方法得当,不仅可以防止并发症发生,而且还可以延长留置时间。如果封管不当,可造成局部血栓形成导致堵管,或渗漏诱发浅表静脉炎。因此,应在确保病人安全舒适的情况下,选择合适封管液及方法,同时封管速度不宜太快,如果封管速度太快,可使血管内部压力突然增大,血管壁的通透性增加,而导致局部血管炎性病变,从而增加感染的危险^[1]。

3.7 与化学性及机械性刺激关系 化学性及机械性刺激均可诱发感染和静脉炎症,所以皮肤消毒时,消毒剂不宜过多,以免消毒剂通过皮肤与血管间的窦道传入血管,造成化学性刺激引起穿刺点周围红肿、硬结^[2]。对输液量 < 1 500 ml,时间 < 3 d 的病人,最好不使用留置针;输液量大且药物刺激时间长的病人,应选择血流速度快、走向直而粗大且远离关节静脉瓣的血管置针为首先部位,并在输液结束后用生理盐水冲洗管路。

参考文献

- 曹忆妹,陈妙娟,王九花,等. 浅静脉穿刺留置套管针输液封管技术的探讨[J]. 中华护理杂志,1998,33(12):714-715
- 药晋红,胡牧,张平. 静脉留置套管针与静脉炎[M]. 实用护理杂志,1997,13(7):365-367.

[收稿日期 2010-03-16][本文编辑 刘京虹 吕文娟]

新进展综述

TOLL 样受体的研究进展及其与自身免疫性疾病的关系

武加标(综述), 任敏(审校)

基金项目: 常州市科技发展规划项目(编号:CS20092002)

作者单位: 213002 常州, 江苏大学附属武进医院血液风湿科

作者简介: 武加标(1980-), 男, 硕士研究生, 住院医师, 研究方向: 自身免疫病发病机理。E-mail: wjbwqr163@163.com

通讯作者: 任敏(1969-), 女, 硕士研究生, 副主任医师, 研究方向: 自身免疫病发病机理。E-mail: minren2007@yahoo.com.cn

[摘要] TOLL 样受体(toll-like receptors, TLRs)在连接天然免疫和获得性免疫中起重要作用,它们通过多种信号转导识别外来微生物,越来越多的研究表明 TLRs 会促成多种自身免疫病(系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等)的发生,而且在疾病的发病机理中起作用,相信随着研究的深入将会揭开自身免疫病发病机理,从而指导临床治疗。

[关键词] 自身免疫病; TOLL 样受体

[中图分类号] R 593.24 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2010)10-1018-05
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2010.10.44

Research advancements of toll-like receptors and their relationships with autoimmune disorders WU Jia-bi-
ao, REN Min. Department of Hematology and Rheumatology, the Affiliated Wujin Hospital of Jiangsu University, Chan-
gzhou 213002, China

[Abstract] Toll-like receptors (TLRs) play a pivotal role in innate and adaptive immune responses. They recognise pathogens through signaling pathways. Accumulating evidence suggests TLRs are important in autoimmune disorders (SLE, RA). A greater understanding of the processes by which TLRs regulate adaptive immunity may yield new approaches to the treatment and prevention of autoimmune disorders.

[Key words] Autoimmune disorders; Toll-like receptors

TOLL样受体(toll-like receptors, TLRs)的发现为研究天然免疫迈上了一个新台阶,而且由它引起的信号转导也为机体介导天然免疫和获得性免疫提供重要的桥梁。近年研究发现 TLRs 在自身免疫病系统性红斑狼疮(systemic lupus erythmatosus, SLE)、类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)发病机理中起重要作用。不难推断,一旦深入研究其受体的基因表达,阐明与 TLRs 的信号转导 SLE 和 RA 之间的关系,无疑会对疾病的治疗和预防带来很大帮助。本文就 TOLL 样受体的研究进展及其与自身免疫性疾病的关系综述如下。

1 TLRs 简介

天然免疫识别非自身的机理,直到最近 TLRs 的发现才研究清楚,晚近发现 TLRs 在天然免疫中发挥重要作用。它识别表达在病原微生物上高度保守的结构基序—病原相关的分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMP), PAMP 包括各种细菌细胞壁成分如甘露糖以及脂多糖、多肽糖、胞壁酸等。现已证实 TLRs 是识别微生物成分的特定模式分子,它的发现使人们认识到天然免疫和适应性免疫一样重要,它们共同防御入侵的病原体,并能通过信号转导将二者有效连接起来^[1]。

1.1 TLRs 发现及其结构与特征 TLRs 起初在果蝇胚胎发育中作为建立背腹侧模式的重要受体而发现的。Hoffman 和同事在 1996 年证明 TOLL 变异的飞行物对真菌感染有高度易感性^[2]。Janeway 于次年首次发现与果蝇同源的人类 TOLL 蛋白,随之命名 TOLL 受体,此后它的发现为人类研究机体抗感染免疫开创了先河。迄今在人类已发现 11 种(TLR1-11),哺乳动物有 13 种,TLRs 为 I 型跨膜蛋白质,胞膜外区均有 24~29 个富含氨基酸的重复序列(leucine-rich repeat, LRR),此结构见于多种参与识别 PAMP 的分子中,参与分子间的相互作用;胞浆区与 IL-1 受体家族成员胞浆区高度同源,该区称为 TOLL/IL-1 受体同源区 TLR,由 200 个以上的氨基酸残基组成,它在下游信号传导中起主要作用,C 端序列具有同嗜性结合能力。尽管胞内 TOLL 与 IL-1R 有很大的相似性,但两个受体的胞外区结构却不相关,因为 IL-1R 不存在 Ig 样结构域特征而 TLR 则具有亮氨酸的重复序列结构。TLR4 是第一个被鉴定的人类 TLRs,其 cDNA 全长 381bp,编码 879 个氨基酸肽链,基因定位于 9q32-33 区内,脂多糖诱导的炎症反应主要由 TLR4 介导。

1.2 TLRs 的配体及组织分布 TLRs 识别广泛的 PAMP(如 TLR2 识别 G⁺ 菌的肽聚糖;TLR4 识别脂多糖;TLR3 识别病毒双链 RNA)。在 CD14 的作用下 TLR4 可表达在树突细胞、单核细胞、浆细胞、中性粒细胞表面上,识别革兰阴性菌的脂多糖,而 TLR2 与 TLR1 和 TLR6 组成异二聚体表达在骨髓细胞、浆细胞、NK 细胞上识别分支杆菌的脂多糖、肽聚糖,TLR3 主要表达在树突细胞和 NK 细胞上,识别许多病毒复制过程中产生的 dsRNA,它是第一个被鉴定的抗病毒受体。因为是一个广泛的病毒分子模式,TLR3 在抗病毒宿主应答中承担主要作用,然而最近这种作用被体内研究和其他抗病毒模式识别分子的发现所质疑^[3]。TLR5 表达在单核细胞上主要识别细菌鞭毛蛋白,TLR7、TLR8、TLR9 识别细菌和病毒核酸,值得一提的是 TLR9,它可表达在类浆细胞样树突细胞(plasmacytoid dendritic cell, PDC)和 NK 细胞上识别 DNA 中的 CpG 基序,在鼠类 TLR11 识别穿孔素样蛋白,TLR1、TLR2、TLR4 表达在胞膜表面而 TLR3、TLR7、TLR9 则在胞内区。

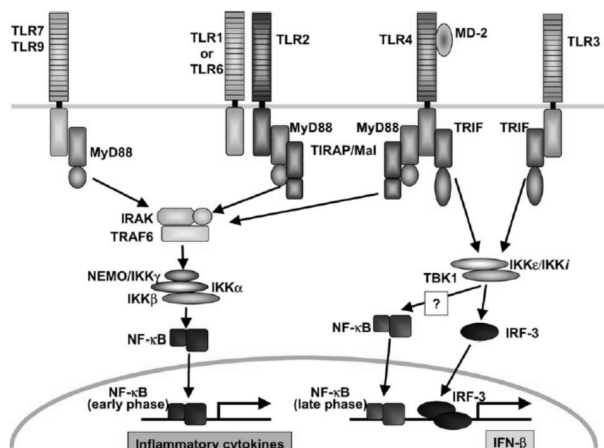
2 TLRs 信号转导通路

近年在研究 TLRs 介导的信号转导已取得很大的进步^[4]。TLRs 经信号转导通路能导致转录因子的活化,随后诱导各种免疫应答基因的表达。虽然每一个 TLRs 激活相似的信号转导,但也有某些 TLRs 却引起特异性传导通路,这种介导模式差异主要依靠 TLRs 胞内区相关的接头蛋白来实现的。

2.1 TLR2/4 信号转导的 MyD88 依赖的途径 如图 1 示。除 TLR3 外其他 TLR 可通过髓样分化因子 88(myeloid differentiation protein 88, MyD88)介导 NF- κ B 的活化。迄今已发现 5 个胞内衔接分子(adapter molecules 又称接头蛋白)。MyD88 是第一个被发现的接头蛋白,其余四个接头蛋白分别是:(1)Mal,也称为含 TIR 结构域的接头蛋白(TIR domain-containing adaptor protein, TIRAP);在 TLR2 和 TLR4 的下游信号起作用但不参与其他 TLRs 的信号通路。(2)TRIF(即带 TIR 结构域可诱导 IFN- β 的接头蛋白)也称 TICAM-1,在 TLR3 和 TLR4 的下游起作用。TRIF 负责 TLRs 引起的 IFN α 、IFN β 基因的诱导。(3)TRAM(TRIF related adaptor molecule, TRIF 相关的衔接分子)(如 TICAM-2)。(4)SARM(Sterile a and armadillo motifs, 指带 TIR 结构域的接头蛋白)。

TLRs 经这些不同的接头蛋白趋化作用完成信号转导^[5]。另外 MyD88 分子包括两个结构域,一是被称为死亡结构域 (death domain, DD),带有死亡结构域分子,最早检出于参与凋亡相关的信号通路;二是带有与 TLRs 分子胞内段相同的 TIR 结构域,它可招募 IL-1 受体结合激酶 (IL-1 receptor-associated kinases, IRAKs) 家族成员。已发现 4 个 IRAKs: IRAK-1、IRAK-2、IRAK-4 和 IRAK-M,其中 IRAK-4 在 MyD88 依赖通路中最关键。TLRs 与配体的结合导致其构象的变化,使得 MyD88 与其结合,然后借助 MyD88 的 DD 域与 IRAKs 家族成员结合,后者进一步磷酸化 TRAF6 (tumor necrosis factor receptor associated factor 6, 肿瘤坏死因子受体结合因子 6),然后激活一个称为 TAK1 (TAK: TGF- β -activated kinase 1) 的 MAPKKK, TAK1 再依次激活 MKK3 或 MKK6,最终导致依赖通路 p38 和 JNK 的活化,一系列的链式反应导致炎症因子 NF- κ B 基因的表达。对 NF- κ B 通路的活化也是通过 TAK1 执行的。NF- κ B 的活化在炎症反应中起重要作用,可调控与炎症有关的基因表达。正常情况下 NF- κ B 与其抑制蛋白 I κ B α 结合在一起而没有活性。TAK1 可激活 NIK (NF- κ B inducing kinase),后者进一步激活一个由 IKK α 、IKK β 和 IKK γ (也叫 NEMO, NF- κ B essential modulator) 组成 IKK 复合体,其中具有催化作用活性的 IKK β 可磷酸化 I κ B α ,导致 I κ B α 的泛素化降解,从而解除了对与之结合的 NF- κ B 的抑制作用,游离的 NF- κ B 转位进入细胞核,启动基转录调控,其中包括许多参与炎症反应的因子如 TNF- α 、IL-1、IL-6、IL-8 等^[6],进而参与免疫应答,而它们的异常表达也会促使感染和炎症疾病的发生。在所有的接头蛋白中值得提及的是 TIRAP 又名 MAL (MyD88-adaptor-like, MyD88 接头样蛋白) 随后被人类检测出^[7,8]。在 TLR2 和 TLR4 转导效应中, TIRAP 缺陷的小鼠表现出同 MyD88 缺陷小鼠相似的损伤。MyD88/TIRAP 双缺陷的小鼠较单缺陷的小鼠并没有显示其缺陷的严重性,表明 TIRAP 在 MyD88 依赖通路中是和 TLR2/4 信号的 MyD88 下游通路共同发挥作用的,而 TIRAP 却不需要 TLR7/9 的信号转导。另外发现 IRAK-4 在 TLR 和 TCR 信号转导中对于 NF- κ B 活化是必需的,这意味着在天然免疫和获得性免疫间存在交叉对话。在巨噬细胞、树状突细胞和小鼠胚胎成纤维细胞中,分析 IRAK-4 缺陷的小鼠揭示 IRAK-4 对大多数天然免疫应答的转导是重要的,其中包括经 TLRs、IL-1 受体和 IL-18 受体诱导的信号。在体外,来自 IRAK-4 缺陷小鼠的细胞不能产生促炎症因子去对付多种配体如 LPS、多聚肌苷酸多聚胞苷酸 (polyI:C) 和含非甲基化 CpG 基序的寡聚脱氧核苷酸 (CpG-containing oligonucleotides, CpGODNs)。可见 IRAK-4 对诱导病原体免疫应答有重要意义。最近通过研究 TLR7、TLR8 和 (或) TLR9 发现 IRAK-4 对 I 型 IFN 的产生至关重要。这些结果表明它不仅是 TLR 介导信号转导的关键活化剂,而且在天然免疫应答中亦起重要作用^[9]。Kagan 等证明 TIRAP 和 MyD88 有独特的功能随后描述它们对 TLR4 的募集反应机制。发现 TIRAP 含有磷脂酰肌醇结合区,此区可使 TIRAP 招募到细胞膜,然后 TIRAP 发挥功能促

使 MyD88 呈递给活化的 TLR4 以启动信号转导,这些结果证实磷脂酰肌醇介导的接头蛋白募集反应可启动一种特异的传导通路^[10]。



注:引自 Takeda K, Akira S. /Semin Immunol, 2004, 16(1): 3-9.

图1 TLR2/4 信号转导的 MyD88 依赖途径

2.2 非依赖 MyD88 通路在 TLR3/4 信号转导中的作用 大多 TLRs 都可通过 MyD88 通路介导一系列的反应。但是 TLR 还可以通过一些非 MyD88 通路诱导不同的基因表达。TLR3 和 TLR4 可由 TRIF 介导 MyD88 非依赖途径的信号转导,诱导 IFN- β 和 IFN 诱导基因表达并伴随 NF- κ B 晚期活化。其中 TLR4 通过 TRAM 同 TRIF 相连,而 TLR3 则直接通过 TRIF 进行信号转导。TRIF 能够通过 MyD88 相似的作用引起 NF- κ B 的晚期低水平活化,但其主要的生物学活性有赖于转录因子 IRF-3。

2.3 MyD88 依赖通路在 TLR9 信号转导中的作用 TLR9 信号转导不仅可诱导炎症细胞因子还可信号诱导 I 型干扰素包括 IFN- α 和 IFN- β 的产生。尤其重要的是它们的信号转导与 SLE 的发生息息相关。所有的这些效应都依赖 MyD88,尽管 TRIF 对 TLR4 介导的 IFN- β 表达至关重要,但对 I 型干扰素基因的诱导并不重要,而且它的下游分子 IKK ϵ 和 TBK1 对 TLR7/9 介导的 I 型 IFN 基因的产生亦不那么重要。MyD88 的下游信号传导通路分为 NF- κ B 和 IRF-7 两条途径,后者在 pDC 上较明显, NF- κ B 需要在炎症基因上表达,而 IRF-7 却是诱导 I 型干扰素基因之必需。它们的转录因子都以非活性形式定居在胞浆中,当给予刺激时转到胞核内,在内吞小泡区 MyD88 是和 IRF-7 联合在一起的。IRF-7 可直接联合 MyD88 或 TRAF6 形成大分子复合物引起 I 型干扰素产生。它之所以精细而有选择地参与此路径是因为 IRF-7 严重缺陷可削弱 TLR7/9 刺激 PDC 产生 I 型干扰素的能力。另外 IRAK-1 也结合 IRF-7 使之激活诱导 I 型干扰素基因。同 IRF-7 的缺陷相似, IRAK-1 的不足并不会导致有缺陷的炎症因子产生。至于含 MyD88、IRAK-1 和 IRF-7 的复合物是如何导致 NF- κ B 或 IRF-7 活化的机制目前仍不清^[11]。

2.4 信号的交叉对话 经 PAMP 触发的 TLRs 启动的信号通路可共用信号分子并且在一些信号分子处如 TAK1、TBK1 和 IKK ϵ 存在交叉。尽管重叠分子 (overlapped molecules) 还

未给出明确的定义,但目前资料表明在转导通路中确实存在复杂的交叉对话^[12],如在 NF- κ B 活化通路间存在交叉对话。研究表明 TRIF 和 TRAF6 相互作用,借此直接活化 NF- κ B。然而在 TRAF6 缺陷的巨噬细胞中 TLR3 信号转导却不受任何影响,表明尽管在体内 TRIF 与 TRAF6 相关,但 TRAF6 并不需要 TLR3/TRIF 介导 NF- κ B 活化,相反 TRAF6 在 MyD88 介导的 NF- κ B 活化起重要作用。因此我们可以推测在 TLR 介导 NF- κ B 活化中还存在其他复杂的信号转导。另外 TLR 一旦识别微生物产物后便趋化接头蛋白以独特的结合诱导 TLR 特异性基因表达。有学者证明^[13]接头蛋白 TIRAP/Mal 通过结合磷脂酰肌醇二磷酸(phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate,PIP2)集中到质膜上这种结合招募 MyD88 到 TLR4,也表明在 TLR 信号通路和磷脂代谢之间有交叉对话。

3 TLRs 在 SLE 中的作用

TLRs 在天然免疫中起重要作用,由它所引起的信号转导可介导适应性应答和炎症反应,以抵抗病原微生物的侵袭。而许多自身免疫病大多都有免疫紊乱,SLE 就是一个典型,表现在 T 亚群失衡、B 细胞亢进、过度增殖,产生多种自身抗体,可激活补体沉积在组织和器官致病。其中 TLRs 在 SLE 的发病机理中起重要作用。值得一提的是 TLR7 和 TLR9,它们定位在胞内段识别核酸基序,单链或双链 RNA 或低甲基化的 CpG-DNA。而与 SLE 发生最紧密的是 TLR7 和 TLR9,尤其是 TLR9 它与特异性非甲基 CpG-ODN 基序的识别有关,该基序可用来区分细菌 DNA 和哺乳动物 DNA。活化后 TLR9 参与 MyD88 引起的 NF- κ B 易位的胞内通路。已证明 TLR9 识别不同的 CpG 基序,GTCTGT 和 GACGTT 分别是人类和鼠类 TLR9 识别的最佳基序。在狼疮动物模型中用细菌 CpG-DNA 刺激可诱导抗双链 DNA 抗体的产生,但报道在 TLR9 缺陷的狼疮鼠中却不能产生抗双链抗体。迄今还很难在接触微生物 CpG-DNA 和诱导狼疮间建立直接关系,而且微生物 DNA 本身可能参与狼疮发病。而内源性逆转录病毒曾被认为是狼疮的病原学因素,更充足的证据尚待阐明。但有资料表明慢性 EBV 感染在 SLE 的病理中确实起作用。人们必须为 TLR9 寻找可选择的配体,现已清楚,主要供选的是哺乳动物 DNA 本身。研究发现未结合的和宿主 dsDNA 免疫复合物在 SLE 血清中可保留几十年。可与细菌 DNA 相反的是新提纯未修饰的哺乳动物 DNA 并非免疫刺激剂,对此至今仍无一致的意见^[14]。研究发现^[15,16]CpG-DNA 可激活 B 细胞和 PDC,表明 TLR9 可能在狼疮的病理机制中起重要作用。实际上用小鼠模拟狼疮疾病,当接触含 CpGDNA 的免疫复合物时,体内的 B 细胞能产生大量抗体,来自小鼠的自身反应性 B 细胞经过 BCR 可识别免疫复合物的部分 IgG,然后内化复合物在内体区使 CpG-DNA 接触 TLR9,然后启动下游信号转导,诱发疾病的发生。

3.1 TLR9 的动物模型与 SLE 的发病的关系 研究通过体内杂交 TLR9 敲除的狼疮鼠参与自身反应性 B 细胞活化,至今结果仍有分歧。首先 Christensen 等^[17]用 Mrl/lpr 狼疮模型证明以 TLR9 缺乏抗 DNA 抗体而保留有其它自身特异性

抗体来证明小鼠缺陷性。即使没有抗 DNA 抗体,也不能预防鼠肾病的发生。后来 Wu 和 Peng^[18]用相同的 Mrl/lpr 模型对 TLR9 敲除的小鼠进行杂交,报道 TLR9 在自身免疫发生时具有保护性效应。由于 MRL/lpr 小鼠在 TLR9 缺陷时将会发展成更严重的肾炎而且抗 DNA 抗体水平会增加。其次 Lartigue 等^[19]发现在缺乏 TLR9 情况下,B6lpr 系小鼠并不能产生抗核小体抗体而产生其他自身特异性抗体。在这个模型中 TLR9 缺陷会增强肾炎的发生^[20]。最后 Ehlers 等^[21]曾用 Fc γ RIIB 缺陷的狼疮模型证明:TLR9 缺陷的小鼠并不能使 IgG2a 和 IgG2b 病理性自身抗体发生转变,因而肾小球肾炎在 56R/3H9 抗 DNATg 模型中可被预防,对 MRL/lpr 小鼠做的两个研究的差异是通过大量的回交来实现的。因为来自 Mrl/B6/129 小鼠混杂的背景所产生的效应很复杂。的确由 Christensen^[22]等证实缺乏 TLR9 回交的 MRL/lpr 小鼠中致死率会加剧。另一方面他们证明在 TLR7 缺陷的 MRL/lpr 小鼠中有阻碍抗 DNA 抗体的应答。为支持 TLR7 的重要性,Berland 等^[23]发现具有反义 RNABCR 连锁等位基因的 TLR7 缺陷的小鼠受到狼疮样症状的保护。总之,多数研究证明 TLR9 缺陷的狼疮鼠模型可导致特异性自身抗体的改变,这种效应不仅能消除在肾脏中的炎症病理反应,事实上多数情况下 TLR9 缺陷似乎还能增强这种病理反应。考虑到系统性耐受的缺失,TLR9 在遗传背景条件下充当一个关键因素,可能通过允许具有相关 DNA 特异性 B 细胞激活或扩展表现出来的。对此 TLR9 在狼疮发病机理的作用似乎更有待于商榷。

3.2 TLR9 缺陷与 SLE 发生的关系 尽管体外研究强烈支持 TLRs 有介导 SLE 病理作用这一观点,但是体内研究 TLR9 缺陷的小鼠出现更复杂的情形。研究证实了 TLR9 似乎必须经 B 细胞才能在识别 DNA 方面起重要作用。然而识别的结果并不清,不同的条件变化较大,在某种情况下 TLR9 似乎有助于维持 B 细胞对 DNA 的耐受以此保护小鼠狼疮,可在其他情况 TLR9 的信号却加重病理性自身抗体的产生,促使疾病的发生。TLR9 介导树突细胞活化的作用也应进一步检测。因此 TLR9 信号在 SLE 发病的作用需靠尚待发现的其他信号转导来证明。

4 展望

最近十年来 TLRs 被迅速而广泛地阐明。它通过识别病原微生物介导下游的信号转导引起促炎因子基因的转录激活,增强对病原体的杀伤效应。它不仅参与抗菌免疫还参与某种自身免疫病(SLE、RA)的发生。它的发现使人类在理解天然免疫的防御机理方面迈上了一个新台阶。体内外研究证实^[24,25]TLR7 和 TLR9 的信号转导在 SLE 的发生中起至关重要作用。但在研究临床自身免疫病的发病机理中尚有许多问题需要解答:首先,一些 TLRs 识别未知的微生物配体,还有至今未弄清的 TLRs 的部分传导通路;其次,个别 TLRs 的活化是如何导致不同的基因表达和免疫应答尚有待商榷;最后,TLRs 的活化使获得性免疫和天然免疫有机的联系起来已被证实,但它在结缔组织层尤其是 RA、SLE 合并感染时

如何启动信号通路影响疾病发生机制的尚不清。随着研究的深入,相信会逐渐被阐明。

参考文献

- 1 Takeda K, Kaisho T, Akira S, et al. Toll-like receptors[J]. Annu Rev Immunol, 2003, 21:335-376.
- 2 Lemaitre B, Nicolas E, Michaut L, et al. The dorsoventral regulatory gene cassette spatzle/Toll/cactus controls the potent antifungal response in Drosophila adults[J]. Cell, 1996, 86(6):973-983.
- 3 Schroder M, Bowie AG. TLR3 in antiviral immunity: key player or bystander? [J]. Trends Immunol, 2005, 26(9):462-468.
- 4 Kawai T, Akira S. TLR signaling[J]. Cell Death Differ, 2006, 13(5):816-825.
- 5 Doyle SL, O'Neill LA. Toll-like receptors: from the discovery of NF-kappaB to new insights into transcriptional regulations in innate immunity[J]. Biochem Pharmacol, 2006, 72(9):1102-1113.
- 6 Akira S, Uematsu S, Takeuchi O, et al. Pathogen recognition and innate immunity[J]. Cell, 2006, 124(4):783-801.
- 7 Suzuki N, Suzuki S, Yeh WC, et al. IRAK-4 as the central TIR signaling mediator in innate immunity[J]. Trends Immunol, 2002, 23(10):503-506.
- 8 Horng T, Barton GM, Flavell RA, et al. The adaptor molecule TRAP provides signalling specificity for Toll-like receptors[J]. Nature, 2002, 420(6913):329-333.
- 9 Suzuki N, Saito T. IRAK-4—a shared NF-kappaB activator in innate and acquired immunity[J]. Trends Immunol, 2006, 27(12):566-572.
- 10 Kagan JC, Medzhitov R. Phosphoinositide-mediated adaptor recruitment controls Toll-like receptor signaling[J]. Cell, 2006, 125(5):943-955.
- 11 Couillault C, Pujol N, Reboul J, et al. TLR-independent control of innate immunity in Caenorhabditis elegans by the TIR domain adaptor protein TIR-1, an ortholog of human SARM[J]. Nat Immunol, 2004, 5(5):488-494.
- 12 Zhong B, Tien P, Shu HB, et al. Innate immune responses: crosstalk of signaling and regulation of gene transcription[J]. Virology, 2006, 352(1):14-21.
- 13 Fitzgerald KA, Chen ZJ. Sorting out Toll signals[J]. Cell, 2006, 125(5):834-836.
- 14 Lee MS, Kim YJ. Signaling pathways downstream of pattern-recognition receptors and their cross talk[J]. Annu Rev Biochem, 2007, 76:447-480.
- 15 Stacey KJ, Young GR, Clark F, et al. The molecular basis for the lack of immunostimulatory activity of vertebrate DNA[J]. J Immunol, 2003, 170(7):3614-3620.
- 16 Krieg AM. A role for Toll in autoimmunity[J]. Nat Immunol, 2002, 3(5):423-424.
- 17 Christensen SR, Kashgarian M, Alexopoulou L, et al. Toll-like receptor 9 controls anti-DNA autoantibody production in murine lupus[J]. J Exp Med, 2005, 202(2):321-331.
- 18 Wu X, Peng SL. Toll-like receptor 9 signaling protects against murine lupus[J]. Arthritis Rheum, 2006, 54(1):336-342.
- 19 Lartigue A, Courville P, Auquit I, et al. Role of TLR9 in anti-nucleosome and anti-DNA antibody production in lpr mutation-induced murine lupus[J]. J Immunol, 2006, 177(2):1349-1354.
- 20 Yu P, Wellmann U, Kunder S, et al. Toll-like receptor 9-independent aggravation of glomerulonephritis in a novel model of SLE[J]. Int Immunol, 2006, 18(8):1211-1219.
- 21 Ehlers M, Fukuyama H, McGaha TL, et al. TLR9/MyD88 signaling is required for class switching to pathogenic IgG2a and 2b autoantibodies in SLE[J]. J Exp Med, 2006, 203(3):553-561.
- 22 Christensen SR, Shupe J, Nickerson K, et al. Toll-like receptor 7 and TLR9 dictate autoantibody specificity and have opposing inflammatory and regulatory roles in a murine model of lupus[J]. Immunity, 2006, 25(3):417-428.
- 23 Berland R, Fernandez L, Kari E, et al. Toll-like receptor 7-dependent loss of B cell tolerance in pathogenic autoantibody knockin mice[J]. Immunity, 2006, 25(3):429-440.
- 24 Visentini M, Conti V, Cagliuso M, et al. Regression of systemic lupus erythematosus after development of an acquired toll-like receptor signaling defect and antibody deficiency[J]. Arthritis Rheum, 2009, 60(9):2767-2771.
- 25 Uccellini MB, Avalos AM, Marshak-Rothstein A, et al. Toll-like receptor-dependent immune complex activation of B cells and dendritic cells. Methods Mol Biol[J]. 2009, 517:363-380.

[收稿日期 2010-04-15][本文编辑 韦挥德 吕文娟]

参考文献中英文作者名的著录方法

医学期刊的论文中,引用英文文献的比例很高,但有不少作者将英、美人的姓名搞错,以至用光盘核实时出现错姓、错名或姓名全错。英、美人姓名的习惯写法是:“名”可以有1个、2个或3个,但“姓”只有一个。姓是不可以简写的;“名”可以缩写,第一个字母大写,不用缩写点。

例如:John Quincy Public 写为 Public JQ

· 本刊编辑部 ·