维普资讯 http://www.cqvip.com

局解手术学杂志 2005年第14卷第1期
J Regional Anat & Operative Surg, 2005, Vol.14, No.1

TOLL样受体:天然免疫和获得性免疫的桥梁

TOLL-like receptor: the tie between natural immunity and acquired immunity

肖宇宏[1],白 云[2] (1. 北京军区第255医院检验科,河北 唐山 063000;2. 第三军医大学基础医学部分子遗传教研室,重庆,400038)

[关键词] 天然免疫;获得性免疫;TLRs
[中图分类号] R392.11 [文献标识码]B [文章编号] 1672-5042(2005)01-0054-02

启动获得性免疫应答需要双信号,即特异性抗原的刺激和来自抗原提呈细胞(APC)的共刺激信号。那么APC是如何识别病原体而启动获得性免疫反应的呢? Janeway认为可能是一类模式识别受体在起作用,目前对TLRs的大量研究证实了这一看法。病原体所特有的病原相关分子模式(PAMP)被APC上的TLRs识别后可诱导活性氧中间物(ROI)和活性氮中间物(RNI)的产生、前炎症因子的释放并上调共刺激分子的表达,随后启动获得性免疫。由此,天然免疫和获得性免疫被TLRs紧密地连接起来。本文主要对TLRs在天然免疫中的识别作用和在获得性免疫中的调控作用做简要综述。

1 TLRs在天然免疫中的识别作用

天然免疫发挥防御作用的关键是对病原体的识别,这一识别主要是由TLRs来完成的。其中TLR4不但识别外源的病原体,还可识别内源性物质及其降解产物。通过对基因缺陷鼠的研究发现TLR4参与LPS的识别。而且这一识别还需要LPS结合蛋白(LBP),MD_2的辅助。TLR4还可识别宿主坏死细胞释放的热休克蛋白(HSP),体内类肝素硫酸盐和透明质酸盐降解的多糖部分以及局部的内源性酶的级联活化反应也激活了TOLL样受体。人们还发现TLR4可能还参与了病毒的识别如呼吸道病毒RSV。TLR2的配体较TLR4广泛,包括脂蛋白、脂多肽、脂壁酸、阿糖甘聚糖(LAM)、酵母多糖及细菌的CPG-DNA。而且TLR2还可和其它TLRs形成异二聚体识别TLR2的配体,这就使得TLR2的识别更广泛。

另外目前也已明确TLR5识别鞭毛蛋白,TLR9识别细菌的CPG DNA,TLR3识别病毒的dsRNA,TLR7识别咪唑喹啉家族的低分子量成分咪唑莫特、R-848、R-847等。

2 TLRs对获得性免疫的调控

2.1 TLRs在启动获得性免疫中的作用

获得性免疫的启动需要双信号,初始T细胞的活化不仅需要特异性抗原的刺激,还需要共刺激信号的辅助。这些信号大多是由APC(如DC)所提供的。存在于外周的未成熟的DC有很强的内吞能力,这有利于抗原的摄取。DC被多种微生物成分活化,然后成熟并表达多种TLRs如:TLR1、2、4、5。而且,微生物成分引起的DC的成熟是通过TLRs引发的,这些成分包括:LPS、CPG-DNA、肽聚糖、脂蛋白以及分支杆菌的细胞壁成分。

2.2 TLRs对获得性免疫应答类型的调控

不同病原微生物感染所引起的细胞或体液免疫实际上主要是由Th1和Th2通过分泌不同的细胞因子所诱导的。调节Th1和Th2增殖和分化的因素主要包括细胞因子、激素、抗原和抗原提呈细胞以及共刺激分子。目前认为IFN-γ、IL-12是促进Th1分化的主要细胞因子。IL-4主要启动Th2方向分化。APC细胞类型在前体Th细胞(PTh细胞)的分化中也是主要因素。对这些影响因素的研究焦点最后集中于存在于APC上的模式识别受体上,TLRs在这一影响过程中起了重要的作用。

已有的研究认为不同亚型的DC诱导不同的Th1和Th2应答。如髓样DC诱导Th1分化,浆细胞样DC诱导Th2分化。不同亚型DC的TLRs表达谱不同。IPCs(天然干扰素α/β产生细胞,浆细胞样DC前体细胞)表达TLR7和TLR9,TLR 1、TLR6和TLR10仅有微量表达。血中$CD11c^+$ mDC和单核细胞有着相同的表达谱。虽然表达水平不同,但二者都表达TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6、TLR8,特别是mDC还选择性地表达TLR3。

和TLRs的表达一致,不同的DC亚型识别不同的TLRs配体,产生不同的细胞因子。IPCs通过识别CPG-DNA快速产生IFNα/β,并发育为成熟DC[1-3]。但因无IL-12的产生而不能诱导Th1分化。相反,血mDC和单核细胞通过TLR2或TLR4识别PGN或LPS,产生不同的细胞因子如TNF-α、IL-6、IL-2、IL-12[4-6]。而且,poly(I:C)可经TLR3途径刺激mDC产生TFNα/β和IL-12并使其成熟,产生的IL-12可使Th向Th1方向分化。但是DC亚型的功能相当复杂,并且它们引起某一类型Th应答的能力可能还依赖于微生物的微环境。如同样表达TLR7的IPCs和mDC受其配体刺激后产生的细胞因子却不同,IPCs产生IFN-α,mDC产生IL-12,因此浆细胞样DC没有诱导Th1分化,而髓样DC却诱导了Th1分化。这或许提示TLRs的表达和DC本身都是影响DC应答的因素。

通过对MyD88缺陷鼠的研究发现,MyD88缺陷鼠在受到含完全弗氏佐剂的抗原(CFA)刺激后表现出Th2应答倾向,但这并不是由于缺少IL-12的产生所致,因为IL-12缺陷鼠模型并未表现出Th2应答[7]。而且,通过TLR4信号转导可以使野生鼠和MyD88缺陷鼠的DC分别向支持Th1和Th2应答的DC类型分化[8]。虽然这些证据表明,TLR4的MyD88-非依赖性途径下游的信号活化可能引起DC向诱导Th2应答方向分化。但是目前尚无证据表明Th2应答是TLR-非依赖性的。而且,寄生虫诱导的Th2应答是否TLR的参与也尚未得到证实。

2.3 TLRs的抗微生物活性

除了可以调控获得性免疫,TLRs的活化还直接诱导了吞噬

[基金项目] 国家重点基础研究发展规划项目(973项目)(G1999054203)
[收稿日期] 2004-09-25 [修回日期] 2004-12-18

维普资讯 http://www.cqvip.com

细胞的抗微生物活性。TLR2的活化分别引起鼠和人巨噬细胞胞内分支杆菌的NO-依赖性和非依赖性死亡。

由微生物入侵引起的果蝇TOLL和IMD通路的活化导致了抗微生物肽段的合成，而且单一抗微生物肽段的表达就足以恢复Spätzle/IMD双突变果蝇对微生物感染的敏感性。由此可见抗微生物肽段在果蝇机体防御中的重要作用。在哺乳动物中，抗微生物肽段β-防御素通常是由胃肠道上皮、气道上皮及皮肤的几种上皮细胞分泌的。胃肠道隐窝的潘氏细胞在受到LPS或细菌刺激后分泌α-防御素。由此可见，哺乳动物抗微生物肽段是在受到微生物刺激后在上皮表面产生的。同时，TLR4在小肠隐窝有高表达[9]，而且LPS诱导了鼠β-防御素2、3和6的表达，用脂蛋白刺激人肺上皮系A549还可引起TLR2介导的β-防御素的产生。这些均表明TLRs可能介导了抗微生物肽段的分泌。因此而调节了细菌在上皮表面的直接死亡。入侵的细菌感染巨噬细胞后使其凋亡，机体通过细菌在入侵部位的局部死亡而限制了细菌的扩散。脂蛋白诱导的巨噬细胞的凋亡中有TLR2的参与[10]，LPS诱导的内皮细胞的凋亡MyD88、IAAK-1和FADD的参与[11]。因此推测出TLRs可能参与了由感染或细菌成分引起的凋亡。

[参考文献]

[1] Jarrossay D, Napolitani G, Colonna M, et al. Specialization and complementarity in microbial molecule recognition by human myeloid and plasmacytoid dendritic cells[J]. Eur J Immunol, 2001, 31(11): 3388-3393.

[2] Kadowaki N, Antonenko S, Liu YJ: Distinct CpG DNA and polyinosinic-polycytidylic acid double-stranded RNA, respectively, stimulate CD11c$^-$ type 2 dendritic cell precursors and CD11c$^+$ dendritic cells to produce type I IFN[J]. J Immunol, 2001, 166(4): 2291-2995.

[3] Krug A, Rothenfusser S, Hornung V, et al. Identification of CpG oligonucleotide sequences with high induction of IFN-α/β in plasmacytoid dendritic cells[J]. Eur J Immunol, 2001, 31(1): 2154-2163.

[4] Bauer M, Redecke V, Ellwart JW, et al. Bacterial CpG-DNA triggers activation and maturation of human CD11c$^-$, CD123$^+$ dendritic cells[J]. J Immunol, 2001, 166(8): 5000-5009.

[5] Kadowaki N, Ho S, Antonenko S, et al. Subsets of human dendritic cell precursors express different toll-like receptors and respond to different microbial antigens[J]. J Exp Med, 2001, 194(6): 863-869.

[6] Jankovic D, Kullberg MC, Hieny S, et al. In the absence of IL-12, CD4$^+$ T cell responses to intracellular pathogens fail to default to a Th2 pattern and are host protective in an IL-10(-/-) setting[J]. Immunity, 2002, 16(3): 429-439.

[7] Kaisho T, Hoshino K, Iwabe T, et al. Endotoxin can induce MyD88-deficient dendritic cells to support T(h)2 cell differentiation[J]. Int Immunol, 2002, 14(7): 695-700.

[8] Hornef MW, FrisanT, Vandewalle A. Toll-like receptor 4 resides in the Golgi apparatus and colocalizes with internalized lipopolysaccharide in intestinal epithelial cells[J]. J Exp Med, 2002, 195(5): 559-570.

[9] Aliprantis AO, Yang RB, Mark MR, et al. Cell activation and apoptosis by bacterial lipoproteins through Toll-like receptor-2[J]. Science, 1999, 285(5428): 736-739.

[10] Choi KB, Wong F, Harlan JM, et al. Lipopolysaccharide mediates endothelial apoptosis by a FADD-dependent pathway[J]. J Biol Chem, 1998, 273(32): 20185-20188.

[11] Bannerman DD, Tupper JC, Erwert RD, et al. Divergence of bacterial lipopolysaccharide proapoptotic signaling downstream of IRAK-1[J]. J Biol Chem, 2002, 277(10): 8048-8053.

(编辑：蒋登金)

(上接48页)

出血量1.5 ml。本组45例患者发病时血糖升高者21例，血脂总胆固醇和低密度蛋白胆固醇升高者30例。

1.2 方法

本组45例患者首先给予保守综合治疗，以脱水降颅压为主，并辅助止血、激素(有糖尿病史及血糖升高者不用激素)、脑细胞活化剂改善脑细胞代谢、对症治疗。其中再出血3例，行手术治疗。45例中痊愈33例，好转11例，死亡1例。

2 讨论

在脑出血发病早期，随着CT扫描的普及，使无或轻微肢体瘫痪体征的脑出血检出率不断提高。通过经脑CT证实的上述45例病例的临床分析，作者认为本病早期有如下几个特点：①发病年龄多在中老年，有高血压病史者居多，起病突然；②绝大多数患者发病时意识清晰。③多数患者起病时有头痛、头晕、恶心、呕吐症状；④部分患者以颅神经或小脑损害症状(如：口角歪斜、视物不清、行走不稳)为首发或唯一症状；⑤颈项强直、偏身感觉减退、深反射改变、下肢病理反射阳性的体征较少见；⑥发病后来院就诊或入院时间较迟，多在发病后2~3 d就诊；⑦脑CT扫描显示出血部位多在脑叶，其次为基底节区、丘脑、小脑；⑧预后较好。脑出血时肢体瘫痪的轻重，主要取决于出血的部位与出血量，取决于损伤运动中枢或传导束的程度。额顶叶出血的突出症状是肢体瘫痪，颞枕叶则多无瘫痪。丘脑内侧部小量出血，在未波及内囊情况下，临床上可无肢体瘫痪表现。这说明脑内存在运动"静区"，若出血发生在"静区"部位而未损伤皮质脊髓束，则临床上可不出现肢体瘫痪体征。出血量的大小亦对肢体瘫痪的程度有影响，出血量大、水肿范围大、占位效应明显，可对锥体束造成破坏或压迫，产生较明显的肢体瘫痪。判断出血量，可根据CT扫描而粗略测定。

肢体瘫痪轻微的脑出血，不易引起患者和家属的重视，初诊时也容易被误诊。因此凡遇到有脑血管疾病危险因素的中老年患者，若急性发作性头痛、头晕、呕吐、视物不清、行走不稳及颅神经症状时，即使无意识障碍、无或轻微肢体瘫痪，也不能排除脑出血的可能，应仔细全面神经系统检查，并行脑CT检查，以使此类患者得到早期诊断和及时治疗。

(编辑：张天飞)