



投稿



查稿



网上商城



考试



期刊



视频

首页

职称晋升

医学期刊

专科文献

期刊阅读

特色服务

医学新知

医学教育

网上商城

医学考试

经典专题

专科文献



在线投稿



稿件查询



期刊阅读



搜索

请输入您想要的信息

搜索

高级搜索

您当前位置: 首页 >> 专科文献>> 消化内科

消化内科

TLRS 信号转导通路与急性胰腺炎相关性研究进展

发表时间: 2011-11-3 9:07:48 来源: 创新医学网医学编辑部推荐

作者: 康晓征,肖国辉 作者单位: 四川 泸州医学院附属
中医院消化内科

【关键词】 TLRS 信号转导通路,急性胰腺炎

Toll样受体是生物进化过程中一种古老的天然免疫受体,是第一个能感知病原体而直接作出防御反应的自然免疫受体,并可以启动特异性免疫[1-2],被认为是目前哺乳动物唯一将细胞外抗原识别信息向细胞内传递,并引发针对该抗原系列免疫反应的关键跨膜蛋白[3]。急性胰腺炎(acute pancreatitis, AP)主要是由于胰腺组织受到胰蛋白酶的自身消化作用,促进了胰腺的坏死和溶解。有研究表明肠道细菌和内毒素发生移居,是胰腺坏死组织继发细菌感染的重要原因,但在这一过程中Toll受体却起到了不可忽视的作用[5]。现就TLRs(主要是TLR4)信号转导通路与AP相关性的研究进展简要综述如下。

1TLRs家族的发现、分布及结构特点

1.1TLRs 家族的发现1988年Hashimoto等在研究果蝇胚胎发育过程中,发现有一个基因(dToll)决定着果蝇的背腹侧分化[6],其编码的一种跨膜受体蛋白称为Toll受体(TollReceptor)。到目前为止,已鉴定出TLRs家族成13个[7],即TLR1~TLR13。其中TLR2与TLR4研究比较深入。

1.2TLRs家族分布及结构特点TLRs分布:TLR1广泛分布于单核细胞、中性粒细胞、B细胞以及自然杀伤细胞;TLR2主要表达于外周血白细胞、脾脏;TLR3分布于树突状细胞(DC);TLR4mRNA可见于血管内皮细胞、单核细胞、中性粒细胞、树突状细胞及气道上皮细胞、气道平滑肌细胞[8];TLR5存在于单核细胞和树突状细胞内。TLR6-9广泛表达于多种细胞;TLR10主要表达于淋巴组织和脾脏细胞。

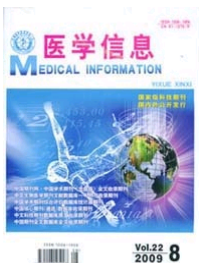
TLRs结构特点:TLRs家族成员都是I型跨膜蛋白,由胞外区、跨膜区及胞质区三部分组成。胞外区由18~31个富含亮氨酸的重复序列(leucine rich repeats, LRR)和半胱氨酸结构所组成,可与协同分子如CD14分子中的亮氨酸重复序列结合,介导蛋白质之间的相互作用。胞质区由200个以上氨基酸残基组成,与IL-1R家族成员胞质区高度同源,被称为Toll/IL-1R同源区(TLR)。TLR区域是TLRs与其下游蛋白激酶相互作用的关键部位,这一区域关键位点或序列缺失将阻断信号向下传递。

2TLRS 信号转导通路

目前有关TLRs受体激活的信号转导过程主要来自对TLR2和TLR4的研究,且其胞内信号转导无明显差别。TLR4它能识别内外源性致炎因子并参与信号转导,启动非特异性免疫反应。革兰氏阴性细菌表面的脂多糖lipopolysaccharide, LPS是其主要的配体,与TLR4结合后通过一系列信号转导的级联反应才能产生效应。目前,经典的TLRs信号转导途径,TLR4介导的LPS胞内信号传递存在两条信号转导途径,这两条通路均依靠MyD88(myeloid differentiation primary-response protein88)进行信号转导,包

推荐期刊

医学信息



期刊介绍

在线阅读

在线订阅

在线投稿

每日一练

—模拟考场

括早期的MyD88依赖性反应通路和后期的MyD88非依赖性反应通路。其中, MyD88非依赖性反应通路由MyD88接头蛋白(MyD88-adaptor-like,MAL)负责, TLR4上的TIR结构域与MAL通过一系列作用使NFKB p65亚单位上的S536磷酸化, 使NFKB游离并移位至细胞核中, 结合到靶向的DNA, 促使多种炎症细胞因子的表达[9-10]。

3TLRs与炎症性疾病

TLRs最突出的生物学功能, 就是促进细胞因子的合成与释放, 引发炎症反应。TLRs在细菌及其它病原微生物侵入机体后, 识别细菌及其它病原微生物成份, 经由TLRs信号通路将信号传导入细胞核, 活化NFKB 启动核内相关基因, 转导出相应的mRNA, 从而合成IL-1,IL-6,IL-8,IL-10,IL-12,TNF- α 等细胞因子并释放到胞外, 引起粒细胞、巨噬细胞趋化聚集, 毛细血管通透性增高淋巴细胞浸润等炎症反应。当引发的炎症因子与抗炎因子的平衡失衡后则出现炎症加重, 进一步诱发SIRS或MODS的发生。Beutler等认为败血症与TLRs识别PAMP 后介导的过激天然免疫应答的发生密切相关, TLRs在这里起到了“换能器”的作用。而感染性休克的分子作用机制: 细菌脂多糖通过TLRs激活失控的NFKB的生物学效应[11], 也与TLRs 有关。金晓凤等[12]的研究发现家兔肺出血再灌注损伤肺组织TLR4mRNA表达较正常对照组明显升高, 提示TLR4活化后, 通过激活转录因子NF- κ B, 诱导ICAM-1等炎症介质的转录和分泌, 导致肺组织的损伤和功能障碍。国内有学者对此作了相关研究提示TLR4单克隆抗体可以抑制肠道免疫的过度激活, 减少炎症因子的过度表达, 从而反馈性下调抑炎细胞因子的表达, 打破了促炎/抑炎因子的失衡状态, 减轻急性期溃疡性结肠炎的炎症表现[13]。因此, 调控TLRs 表达或阻断其后的信号通路可能有助于减弱损伤性炎症应答。

4TLRS 信号传导通路与急性胰腺炎相关性

AP早期主要表现为化学性炎症, 是多种因素(如梗阻、腺泡超强分泌、胰腺缺血)作用下胰腺组织的非特异性炎症过程, 是由机体天然免疫系统为主导而引发的炎症反应链。TLRs是机体非特异性炎症反应链的启动蛋白, 目前认为TLRs应是AP/SAP炎症反应过程中, 免疫系统对内、外源性抗原识别和信号传导的始动环节和核心。因此, 探索TLRs (主要是TLR4) 在胰腺组织分布表达的组织特异性, 研究其与AP的相关性, 对于AP发病机制的研究具有重要意义。

在SAP的发展进程中, 多种炎症细胞因子如IL-1,IL-6,TNF- α 等多器官功能损害密切相关, 而这些因子又与TLR4密不可分[13]。研究表明[13], AP患者的胰腺组织中TLR4、TNF- α 、IL-6的表达早期明显高于对照组, 随后AP患者中血浆TNF- α 水平亦上升, 与TLR4表达具有正相关性($r=0.997$, $P=0.045$), 提示AP早期患者外周血单核细胞(peripheral blood mono-cytes, PBMCs)表面TLR4表达升高可能与AP早期先天性免疫系统的激活有关。动物实验也发现, 蛙皮素诱导的大鼠水肿性胰腺炎的胰腺组织TLR4mRNA在早期表达上调, 随后出现血TNF- α 等细胞因子水平的升高, 两者具有相关性。

研究发现, TLR4在正常大鼠胰腺组织内有分布表达, 主要定位于上皮组织(胰管上皮)和上皮组织(动脉、静脉及微血管内皮), 同样在正常人胰腺胰管上皮及血管上皮表达分布。分析TLR4在正常大鼠/人中胰腺组织内、外分泌部中均可见确切表达, 证明了胰腺组织具有TLR4直接参与AP炎症反应始动的受体基础, 提示TLR4可能参与胰腺感染时识别清除入侵病原体的免疫防御反应, 这为从机体天然免疫炎症反应链始动受体TLR4角度进一步研究AP发病机制提供了新的理论基础。有报道称, LPS体外刺激小鼠巨噬细胞, TLR4mRNA表达早期迅速达到高峰且持续至20h, 而TLR4在早期达高峰后随即下降, 至20h已降至正常水平;另有临床研究发现 AP合并肠穿孔患者的胰腺组织中TLR4mRNA的表达水平在早期即迅速上调, 达高峰后能持续较长时间。两者研究结果基本相符, 这表明胰腺组织中TLR4基因表达的迅速上升可诱导促炎细胞因子的合成与释放, 启动天然免疫和获得性免疫, 有助于清除入侵细菌, 在感染早期即发挥其免疫防御功能。动物实验发现, 蛙皮素诱导的AP小鼠中肾脏中的TLR2, 4基因及其下游炎症因子TNF- α 和IL-6表达明显增加, TLR2, 4作为炎症反应的“闸门”可能与AP肾损害的发生发展密切相关, 如能适时阻TLR2, 4的表达, 可能减轻胰腺炎肾损害的发生。同样有动物实验表明, 在SAP导致的多器官功能衰竭(MOF)小鼠肝脏中的TLR2, 4表达显著增加, 提示TLR可能在MOF发病过程中起重要作用。另有研究发现, 牛磺胆酸钠诱导的SAP肝/肺损伤大鼠中, 肝/肺组织中TLR2, 4、TNF- α 表达明显上调, NO明显降低($P<0.05$ 或 $P<0.01$), 在应用氯喹阻断TLR2, 4 mRNA表达后, 所得结果相反, 提示TLR2, 4基因表达上调能诱导各种促炎症细胞因子的过量合成与释放, 从而导致机体的失控性炎症反应和多器官功能衰竭, 而当抑制TLR2, 4表达后促炎症细胞因子的合成与释放降低, 从而肝/肺损伤程度减轻;NO在低浓度时具有抗炎作用, 实验结果显示抑制TLR2, 4表达后, NO浓度显著升高, 说明TLR2, 4基因的表达可能还抑制抗炎细胞因子的合成释放, 加重机体失控性炎症反应, 这表明TLR2, 4基因的表达在 SAP所导致的多脏器损害中可能起着十分重要的作用, 分析可能机制为:(1)胰腺细胞破坏后释放入血的各种酶类;(2)肠道屏障损害后吸收的细菌和内毒素;(3)SAP引起的各种炎症刺激释放的细胞因子和炎症介质。三者之间是否存在协同作用, TLRs的表达在SAP中是否是一种始动因素, TLRs在 SAP中的如何激活先天性免疫系统, 尚待进一步研究。也有文献报道, 在急性胰腺炎中内毒素血症引起的组织损害是通过TL4途径介导的, 提示内毒素可能也可以激活肺组织中TLRs, 认为TL4在内毒素介导的肺损伤中发挥了作用。SAP易并发多器官功能衰竭, 究竟TLR4在其中是否起重要的促进作用, 其具体机制如何, 目前尚不清楚。曾有动物实验表明, 应用TLR4单克隆抗体注射SAP小鼠体内后胰腺炎严重程度加重, 分析原因可能是TLR4抗体可能模拟LPS参与内毒素信号传导, 进一步激活NFKB并上调细胞因子、炎症介质的表达, 增加中性粒细胞的活化程度, 提示内毒素信号通TLR4在SAP发病过程中起重要的促进作用, 若进一步有效阻断内毒素信号通路可能改善SAP的预后。也有研究发现, TLR4是LPS反应中的必要传导器, 可以不依赖LPS而起作用, TLR4抗体可能模拟内毒素信号传导从而诱导激活下游细胞因子, 提示LBP重组体、CD14抗体或静息状态下的TLR4也许能缓解SAP的进展。曾有报道称, 是IL-8多态性而不是TLR4多态性加重急性胰腺炎的程度, TLR4多态性在SAP发病过程中的作用需要进一步研究。

5结语

急性胰腺炎为胰酶自身消化胰腺及其周围组织所引起的化学性炎症, 有关AP发病机制的研究取得不少进展, 有了较多的新认识、新发现, 但迄今尚未完全阐明, 仍有许多基础研究与临床诊断治疗中的问题亟待解决。对TLRs及其配体的发现和功能的研究, 使我们对免疫的认识达到一个新的水平, TLRs作为一种模式识别受体, 不仅在天然免疫中起重要作用, 同时也被视为天然免疫与获得性免疫的连接点, 并影响获得性免疫。TLR4受体在启动AP早期的炎症反应及连接特异性免疫中起到了重要作用。TLRs/TLR4在大鼠/人正常胰腺组织内均有分布表达, 证明胰腺组织具有天然免疫TLR4直接参与AP炎症反应始动的受体基础。

AP早期是一种无细菌性的炎症,此时无感染发生,亦无致病菌的入侵,TLR4的内源性配体仍然可以触发TLR4识别配体,活化巨噬细胞、释放大炎症介质,表现为机体呈现过度炎症反应状态。如何寻找与TLRs的配体的类似物拮抗TLRs与其配体的结合避免TLRs的激活,针对细胞内信号转导阻断其转导通路等,为疾病寻找新的治疗途径与靶点提供思路,同时为有效干预AP和降低AP死亡率提供重要的理论依据。因此,有关TLRs的研究仍广阔的前景。

【参考文献】

- [1]Modlin RL.Mammalian toll-like receptors[J].Ann Allergy Asthma Immunol, 2002,88(6); 543-548.
- [2]Lien E, Ingalls RR.Toll-like receptors[J].Crit Care Med,2002,30(1Suppl); s1-s11.
- [3]Wong Simon Y.Innate immune trouble detectors[J].Trends in Immunology, 2001,22 (5); 235-236.
- [4]高雁婷,张喜平,朱崇梅.Toll样受体4信号转导与急性胰腺炎相关性研究进展[J].综述与进展, 2008, 37(11): 117-119.
- [5]Hashimoto C, Hudson KL, Anderson KV.The Toll gene of Drosophila, required for dorsal-ventral embryonic polarity, appears to encode a transmembrane protein[J].Cell 1988, 52(2): 269-279.
- [6]D.A.Dean Toll-Like Receptors in Health and Disease.International Veterinary Information Service[J].Ithaca NY,2004,P1210:1104.
- [7]Oshiumni H,Matsumoto M,Funami K,et al.TICAM-1,an adaptor molecule that participates in Toll like receptor 3 mediated interferon-beta induction [J].Nat Immunol,2003,4: 161-167.
- [8]苏苗赏,徐漫欢,李昌崇,等.TLR 4信号转导途径在年幼哮喘大鼠气道炎症中的作用[J].中国病理生理杂志, 2008,24 (1): 15-19.
- [9]Doyle SL,Jefferies CA,O' Neill LA.Bruton' s tyrosine is involved in p65-mediated transactivation and phosphorylation of p65 on serine 536 during NfkappaB activation by lipopolysaccharide[J].J Biol Chem,2005,280: 23496-23501.
- [10]Gray P,Dunne A,Brikos C,et al.MyD88 adaptor-like(Mal) is phosphorylated by Bruton' s tyrosine during TLR2 and TLR4 signal transduction[J]. J Biol Chem,2006,281: 10489-10495.
- [11]金晓凤,徐正祚,王万铁,等.虎杖甙对家兔肺出血再灌注损伤肺组织TLR 4和ICAM-1表达的影响[J].中国应用生理学杂志, 2009,25(1): 41-44.
- [12]王磊,刘懿,张志军,等.TLR 4mAb对急性期溃疡性结肠炎小鼠结肠黏膜中细胞因子IL-17,IL-10,TGF-β的影响[J].复旦学报(医学版), 2008,35(6): 892-896.
- [13]王昆宁,徐敏.TLR 4, NF-KB与急性胰腺炎[J].世界华人消化杂志, 2007,15(25): 2684-2689.

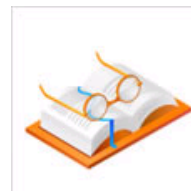
最热点击



考试宝典-高分练兵场



揭秘论文“低价”根源



医学编辑中心



邮箱投稿视频教程

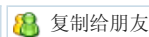
相关文章

▶ TLRS 信号转导通路与急性胰腺炎相关性研究进展

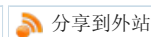
2011-11-3



加入收藏夹



复制给朋友



分享到外站

评论内容

请文明上网，文明评论。

发表评论

重置

▲ 上一页

当前第1页，共1页

▼ 下一页



创新医学网
www.yixue360.com

[关于我们](#) | [合作伙伴](#) | [特色服务](#) | [客户留言](#) | [免责声明](#) | [学术团队](#) | [学术动态](#) | [项目合作](#) | [招贤纳士](#) | [联系方式](#)

电 话：400-6089-123 029-68590970 68590971 68590972 68590973 传 真：029-68590977

服务邮箱：vip@yixue360.com QQ: 1254635326 (修稿) QQ: 545493140 (项目合作)

Copyright @ 2007 - 2012 www.yixue360.com , All Rights Reserved 陕ICP备:08003669号



匿名交谈