

Toll样受体在肝脏疾病中的功能

陈巧媛 韩代书*

(中国医学科学院基础医学研究所细胞生物学系, 北京 100005)

摘要 Toll样受体(Toll-like receptors, TLR)是一类可以识别病原体并迅速启动天然免疫反应的跨膜蛋白, 它们也可以调节机体的获得性免疫及组织的炎症反应, 是机体感知、抵御及清除病原体的关键分子。近来发现TLR在多种肝脏疾病的发生、发展及恢复过程中起着重要的调节作用, 这方面的研究为许多慢性肝病的治疗提供了新的线索。该文综述了TLR在酒精性肝病、脂肪肝、病毒性肝炎、肝硬化以及肝细胞癌的病理生理学中的作用, 展望了将来需重点研究的问题。

关键词 Toll样受体; 肝病; 炎症反应

TLR是一类高度保守的模式识别受体, 最初是在哺乳动物先天免疫系统识别病原体入侵时发现的。TLR能识别病原体上的微量特征分子——病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMP), 从而迅速启动天然免疫反应来抵抗入侵的病原微生物。此外TLR也可能被内源性配体激活, 许多内源性配体与组织损伤相关, 称为“损伤相关分子模式”(damage-associated molecular patterns, DAMP)。TLR能够识别损伤与感染信号, 因此它是连接组织损伤、感染和炎症的桥梁^[1]。肝脏暴露于相对大量的肠道来源的病原体产物之中, 然而这并不会引起对肝脏有害的系统性免疫反应, 称之为肝脏的免疫耐受^[2]。尽管如此, 肝脏仍常会发生多种炎症相关的疾病, 严重危害肝脏功能与机体健康。肝脏中的免疫反应包括两部分: 由免疫细胞参与的系统性免疫反应, 以及肝脏细胞的天然免疫反应。近来研究发现, TLR表达于各种肝脏细胞中, 可以调节肝脏细胞的天然免疫反应, 参与肝脏病理生理过程^[3]。本文旨在讨论该领域的研究进展, 展望重要的研究方向, 为相关领域的研究者提供参考。

1 TLR的基本概念

TLR是一类调节天然免疫反应的关键受体, 它们在进化中高度保守, 从线虫到哺乳动物中都存在TLR, 它们属于I型跨膜受体^[4], 由胞外区、跨膜区和胞内区构成(图1)。胞外区由富含亮氨酸的重复序列组成, 可以识别PAMP和DAMP。胞内区由200个以上氨基酸残基组成, 该序列与白细胞介素-1(IL-1)受体胞内区的保守序列有高度同源性, 被称为Toll/

IL-1R同源区(TIR), 可以募集信号传导的接头分子。目前, 在人类中发现了10个TLR成员, 在小鼠中发现了12个TLR成员。

多数TLR的配体已被发现, 可分为外源性和内源性配体。外源性配体主要是来自病原微生物的PAMP, 如细菌的脂多糖、胞壁酸、肽聚糖以及细菌与病毒的核酸成分。不同的TLR成员识别不同的病原体成分, 如: TLR4主要识别革兰氏阴性菌的膜成分——脂多糖(LPS); TLR2的配体主要是革兰氏阴性菌的肽聚糖、脂蛋白等; TLR5可以被细菌的鞭毛成分激活; 而TLR3、TLR7及TLR9则分别被病毒的双链、单链RNA及DNA成分激活。除了外源性配体外, TLR还可以识别来自机体损伤组织或细胞的内源性配体DAMP, 包括高迁移率蛋白B1(HMGB1)、透明质酸、S100蛋白、纤维粘连蛋白、热休克蛋白。这些配体多数都可激活TLR2和TLR4, 使得HMGB1和透明质酸在肝脏疾病中水平升高, 促进肝脏疾病的发生^[6-7]。

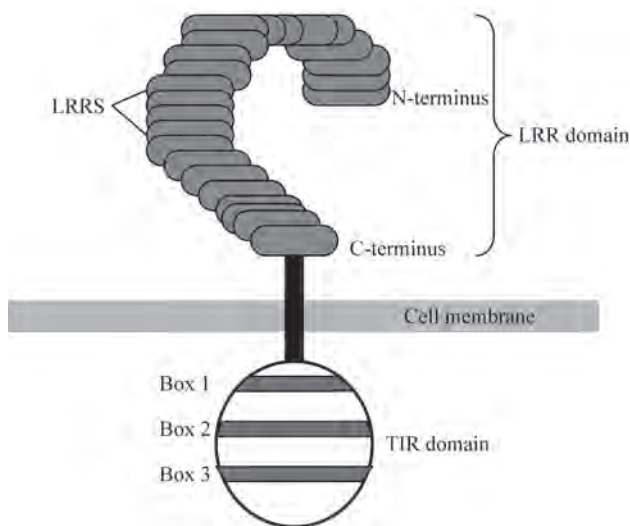
TLR被激活后可以启动不同的信号通路, 诱导炎症相关分子的表达(图2)。所有的TLR信号都通过一个或两个接头分子传导, 即髓样分化因子88(MyD88)和可诱导 β 干扰素的TIR结构域接头蛋白(TRIF), 因此不同的TLR配体常会诱导相似的下流信号传导途径。TLR介导的信号通路有两种: MyD88-依赖通路和MyD88-不依赖通路。MyD88-

收稿日期: 2011-01-11 接受日期: 2011-03-31

国家自然科学基金(No.30971459)资助项目

*通讯作者。Tel: 010-65296457, Fax: 010-65296466, E-mail: daishu@

public.bta.net.cn



TLR为I型跨膜蛋白,胞外结构域由19~25个富含亮氨酸的重复序列(leucine-rich repeat, LRR)组成,每个LRR包括24~29个带有XLXXLX-LXX基序(L为亮氨酸, X为任意氨基酸)的氨基酸残基。LRR结构域形成一个马蹄形结构,其凹面是病原体的识别位点。TLR胞内区与IL-1受体的胞内区高度同源,称为Toll/IL-1受体(TIR)结构域, TIR结构域有三个高度保守的氨基酸序列,称为保守盒(conserved boxes),参与信号传导。

TLRs belong to type I trans-membrane proteins. Extracellular domain comprises 19~25 leucine-rich repeat (LRR) motifs. Each LRR is composed of 24~29 amino acid residues, containing XLXXLX-LXX sequence (L is leucine, X stands for an arbitrary amino acid). LRR motifs form a horseshoe-shaped structure, and its concave is the recognition site of pathogens. TLR intracellular domain and IL-1 receptor intracellular domain are highly conserved, called Toll/IL-1 receptor (TIR) domain. The TIR domain has three highly conserved amino acid sequences, called boxes 1~3, which play critical role in signal transduction.

图1 TLR的结构(参照参考文献[5]修改)

Fig.1 The structure of TLRs (modified from reference [5])

依赖通路是除了TLR3以外所有TLR介导的信号通路。TRIF只传导来自TLR3和TLR4的信号,负责传导MyD88-不依赖通路,也被称为TRIF-依赖通路。两种通路可以激活多种转录因子,诱导产生炎症因子,参与抵抗病原体。MyD88-依赖通路通过MyD88和IL-1受体相关激酶(IRAK)相互作用(主要是IRAK4和IRAK1),募集TNF-受体相关因子6(TRAF6),激活的TRAF6导致I κ B激酶(IKK)复合物活化,最终导致NF- κ B、ERK1/2、P38、JNK激活,诱导产生炎症因子;MyD88还通过干扰素调节因子-7(IRF-7)诱导产生干扰素- α (IFN- α)。而MyD88-不依赖途径则通过TRIF激活TBK1,进而激活干扰素调节因子-3(IRF-3),诱导产生干扰素- β (IFN- β)等细胞因子;TRIF还可与

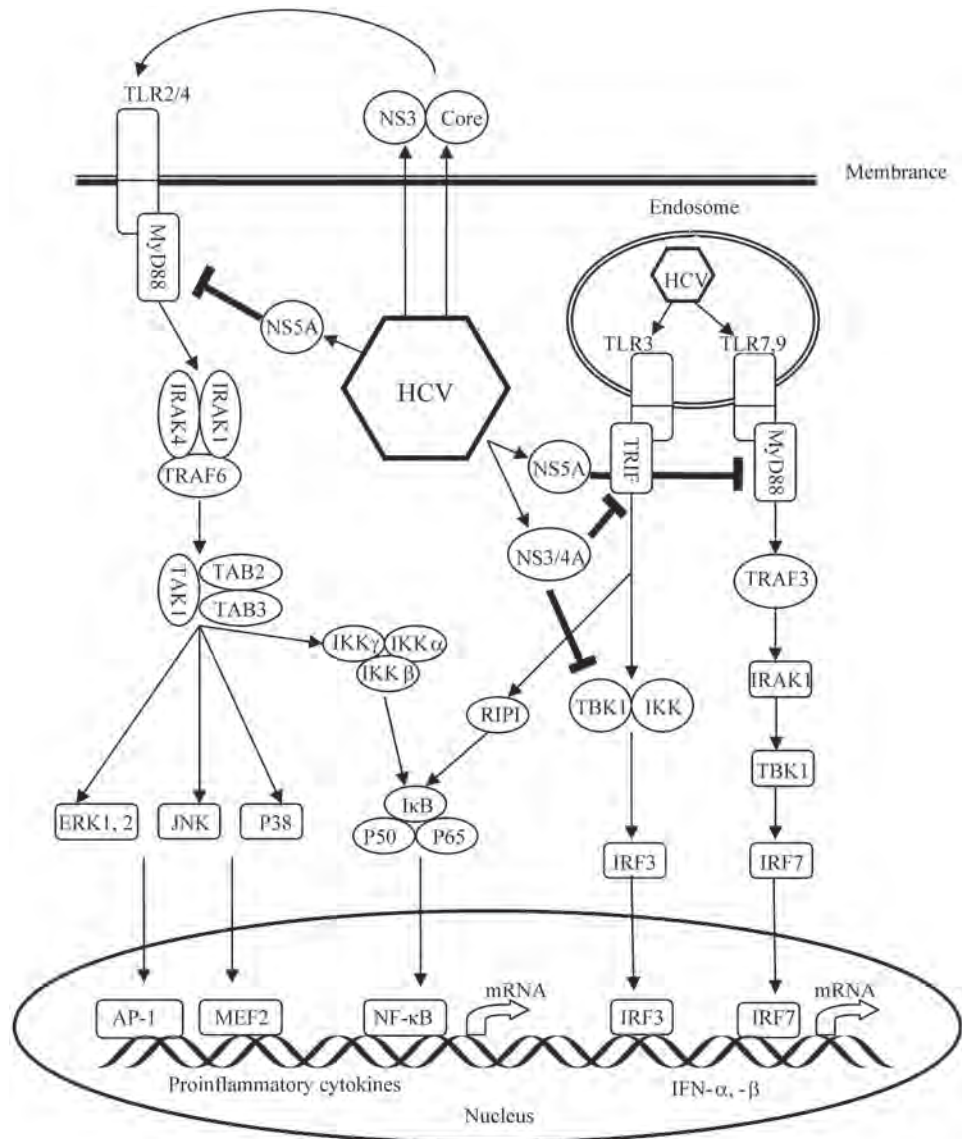
RIP1相互作用,激活IKK1-IKK2-NEMO复合体,进而激活NF- κ B,诱导炎症因子。尽管TLR介导的炎症反应有利于机体抵抗病原体感染或组织损伤,但持续的炎症反应也会产生不利影响,如产生内毒素休克、自身免疫性疾病。因此机体存在着多种TLR信号通路的负调控机制,及时终止炎症反应以避免对机体自身的损伤。

2 肝脏的结构与细胞组成

肝脏是人体消化系统中最大的消化腺,也是人体内脏里最大的器官。肝脏具有代谢、解毒和内分泌等功能,能有效地清除外来病原成分而不引起有害的免疫反应。肝脏的解剖结构比较特殊,具有双重血液供应。80%的血液来自消化道及胰腺,经门静脉入肝,含有大量细菌产物、环境毒素和食物抗原,肝脏对其具有过滤作用。其余20%的血液由肝动脉供血,来自心脏,主要供给氧气。肝脏由多种细胞组成,主要包括实质细胞(约占80%)和非实质细胞(约占20%)。实质细胞即肝细胞,非实质细胞包括肝血窦内皮细胞、枯否细胞、肝星状细胞、树突状细胞和淋巴细胞。肝脏的生物学功能主要靠肝细胞行使,肝细胞有很强的再生能力,即使正常肝细胞低于25%,仍可再生正常肝脏。肝血窦内皮细胞约占非实质细胞的50%^[8],枯否细胞是定居于肝血窦中的巨噬细胞,约占非实质细胞的20%^[9]。肝星状细胞位于肝细胞与肝血窦内皮细胞的间隙内,产生细胞外基质。树突状细胞具有典型的树突状或伪足状突起,定居于中央静脉和肝门区。肝内淋巴细胞占非实质细胞的25%。

3 TLR在肝脏细胞中的表达与功能

由于在解剖学上肝脏与消化道的循环相连,来自肠道的血液经门静脉入肝,称之为肝肠循环。肠道内有超过体内99%的细菌数量,是PAMP的主要来源。在正常情况下,一些保护机制使得只有小部分细菌和细菌产物到达门脉循环(即门静脉→下腔静脉→心脏→全身),这些保护机制包括一层黏膜蛋白、上皮细胞间的紧密连接和活化的黏膜相关淋巴组织。在慢性肝病中,肠黏膜结构发生改变,比如紧密连接受损、细胞间隙变宽、血管阻塞促使屏障功能丧失,导致细菌及细菌产物通透性增加。肝脏不断暴露于肠道来源的PAMP中,成为一个主要的滤过



HCV的双链RNA结合于TLR3, 启动TRIF-依赖通路。但是TLR3信号又可通过两种机制被抑制: (1) HCV的NS3/4A使TRIF降解; (2) NS3与TBK1结合, 从而阻断TBK1与IRF3之间的联系。此外, HCV的NS5A也能抑制TLR9介导的MyD88-依赖抗病毒通路。另一方面, HCV的NS3与核心(core)蛋白通过激活TLR2和TLR4促进炎症反应, 然而这一途径可受到NS5A的抑制, 从而产生慢性炎症, 促进肝纤维化和肝硬化的发展。

Double-stranded RNA from HCV binds to TLR3, and triggers TRIF-dependent signaling pathway. The HCV-initiated TLR signaling can be inhibited by two mechanisms: (1) non-structure proteins (NS3/4A) of HCV degrade TRIF; (2) NS3 binds to TBK1 and thus blocks the interaction between TBK1 and IRF3. Furthermore, NS5A inhibits MyD88-dependent antiviral pathway that is mediated by TLR9. On the other hand, NS3 and core proteins of HCV promote inflammation by activating TLR2 and TLR4. This pathway can be inhibited by NS5A, resulting in chronic inflammation and facilitating the development of hepatic fibrosis and cirrhosis.

图2 HCV对TLR信号通路的调节(参照参考文献[43]修改)

Fig.2 The regulation of TLR signaling by HCV (modified from reference [43])

器官和第一道防线。由于肝脏的免疫耐受特性, 正常情况下这些病原体分子在肝脏中并不诱导明显的系统性免疫反应, 而且肝脏还能有效地清除病原物质。近来研究表明, TLR广泛表达于肝脏的所有细胞中, 对于肝脏清除病原体以及调节肝脏细胞的天然反应具有重要的意义。

3.1 枯否细胞(Kupffer cell)

枯否细胞是定居在肝脏中的巨噬细胞, 具有吞噬、处理和递呈抗原的能力, 并能分泌多种炎症相关分子, 包括细胞因子、类前列腺素、氮氧化物以及反应氧中介物, 因此枯否细胞在肝脏防御中起着重要作用。枯否细胞表达多个TLR, 包括TLR2、

TLR3和TLR9^[10-11]。当向腹腔内注射LPS后,可诱导枯否细胞产生多种细胞因子和趋化因子^[12],但与外周血单核细胞相比,枯否细胞表达低水平的CD14,而CD14是TLR4激活所必需的^[13]。另外,LPS可刺激人类枯否细胞分泌抗炎因子IL-10,它可以抑制促炎症因子的表达^[14]。因此枯否细胞对LPS具有更高的耐受能力,以适应在正常情况下频繁接触LPS的特殊环境。

3.2 肝细胞(hepatocyte)

肝细胞主要行使代谢和解毒功能。肝细胞表达TLR4并且可被LPS激活,但是这种反应很微弱。TLR2在肝细胞中表达,并且LPS、TNF- α 、细菌脂蛋白和IL-1 β 可以上调TLR2的表达水平,表明在炎症环境下肝细胞中的TLR2行使更重要的功能^[15]。与其相比,这些炎症介质并不上调肝细胞中TLR4的表达^[16]。肝细胞能够吸收LPS,并将其分泌到胆汁,从而使其从体循环中清除^[17]。肝细胞吸收LPS需要TLR4、CD14和MD-2,但这一过程并不需要启动TLR4信号传导^[18]。

3.3 肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)

肝脏损伤过程中,肝星状细胞被激活,产生细胞外基质,基质的增多是肝纤维化发展的主要原因。活化的人类HSC表达TLR4、CD14,并可被LPS激活,诱导分泌促炎因子^[19]。活化的小鼠HSC表达TLR2、TLR4和TLR9,并可被相应的配体激活,上调IL-6、转化生长因子 β 1(TGF β 1)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)的表达^[20-21]。静止的与激活的小鼠HSC表达相同水平的TLR4,且低剂量LPS(1 ng/mL)也可有效激活肝星状细胞的TLR4。LPS促进静止HSC中TGF β 的信号传导及细胞活化^[7]。

3.4 胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC)

BEC排列成胆管,连接肝脏和肠腔,将释放的胆汁传到肠腔。小鼠BEC表达CD14、MD-2、TLR2、TLR3、TLR4和TLR5,并且可以被其配体激活,诱导NF- κ B活化和产生TNF- α ^[22]。在TLR2/TLR4被激活后,可以促进BEC分泌粘液核心蛋白-2(MUC-2)^[23]。人类BEC表达TLR1-10^[24]。

3.5 肝血窦内皮细胞(sinusoidal endothelial cell, SEC)

由SEC构成的肝血窦是全身唯一缺乏基膜的毛细血管,SEC在调节肝血窦血流与周围组织的物质交换中起重要作用。SEC组成性表达TLR4、CD14

和TLR9,LPS反复刺激后,SEC的NF- κ B活化,且CD54表达降低,减弱白细胞粘附能力^[25]。SEC还表达TLR3,并且PolyI:C刺激后细胞的上清液能降低乙型肝炎病毒(HBV)在肝细胞中的复制,说明TLR3的激活与病毒复制有关^[26]。

3.6 肝树突状细胞(hepatic dendritic cell, HDC)

HDC是肝脏中专职的抗原递呈细胞。在炎症反应中,HDC可迁移到门静脉周围,并被募集到肝血窦。HDC表达TLR2和TLR4^[27-28],与脾脏树突状细胞相比,TLR4表达水平较低^[27],在肽聚糖和LPS刺激后,HDC中TLR2和TLR4的表达上调,并且可以促进TNF- α 和IL-6的表达^[28]。

4 TLR在慢性肝病中的作用

正常情况下,肝脏对于PAMP(如LPS)并不产生由免疫系统参与的炎症反应,这主要归因于肝脏对LPS的高度耐受以及有效的清除能力。然而在病理状态下,TLR介导的信号可以破坏肝脏的免疫耐受,从而引起多种慢性肝病的发生,如肝纤维化和肝硬化、病毒性肝炎、酒精性肝病、非酒精性脂肪肝和肝细胞癌。LPS能促进肝损伤和纤维化形成,因此,阻止LPS从肠道微生物中释放或者抑制LPS受体TLR4的活化和信号传导,这可能成为预防或治疗慢性肝病的一个可行策略。TLR和下游信号分子在慢性病毒性肝炎中也起作用,慢性丙肝病毒的感染可以抑制抗病毒信号传导。而特异性TLR信号的激活能够促进抗病毒免疫反应,并可能成为治疗慢性病毒性肝炎的靶点。

4.1 酒精诱导的肝损伤

在动物模型和人类中,对酒精急性和慢性的摄入会导致门静脉和全身的LPS水平显著升高,LPS是引起酒精性肝损伤的一个重要因素。LPS水平的增加主要由两个机制引起:第一,酒精的摄入会导致肠道菌群结构发生改变,引起细菌的过度增长。第二,酒精的摄入会破坏肠上皮屏障,使其通透性增加,从而导致更多的LPS进入门脉循环。肠道菌群能使乙醇转化成为乙醛,乙醛会破坏紧密连接而使肠道通透性增加。在乙醇诱导的肝损伤中,枯否细胞是LPS重要的靶位,TLR4缺陷小鼠虽然LPS水平升高,但因炎症因子大量减少,酒精诱导的肝损伤反而减少^[29]。LPS刺激枯否细胞的TLR4,通过MyD88-不依赖途径激活NF- κ B^[30],从而释放细胞因子(TNF- α 、

IL-1 β 、IL-12、IL-18), 通过招募中性粒细胞与肝细胞直接反应, 导致肝细胞损伤。

4.2 非酒精性脂肪肝

肠道菌群在肝脏脂肪积累中起重要作用, 肠道菌群发生变化, 含有LPS的革兰氏阴性菌增多, 而LPS可以促进肝脏脂肪积累, 参与脂肪肝的产生与发展。遗传性肥胖的Fa/Fa大鼠和ob/ob小鼠的肝脏对低剂量LPS敏感性增加, 首次证实了LPS信号在非酒精性脂肪肝中的重要作用^[31]。在蛋氨酸-胆碱缺乏饮食(脂肪肝模型)后, *TLR4*突变小鼠的肝损伤和脂肪积累降低^[32]。另外, 有研究表明*TLR2*缺陷加剧了非酒精性脂肪肝, *TLR2*缺陷引起的脂肪肝敏感与*TLR4*及共受体CD14表达的改变显著相关^[33], 表明*TLR2*、*TLR4*及CD14参与了非酒精性脂肪肝的形成。

4.3 肝纤维化和肝硬化

慢性肝损伤会导致肝纤维化, 即肝脏中细胞外基质不断增加。肝硬化是肝纤维化的晚期, 肝组织逐渐被细胞外基质和再生结节替代。在肝纤维化过程中肠道菌群发生改变, 黏膜完整性降低, 肠黏膜屏障消失。LPS/*TLR4*途径在肝纤维形成中具有重要作用, *TLR4*主要表达于两种细胞: 枯否细胞和肝星状细胞。枯否细胞通过分泌促炎因子和促纤维生成因子而启动肝纤维化, 而肝星状细胞是细胞外基质的主要来源。尽管在肝脏中枯否细胞表达最高水平的*TLR4*且被认为是LPS的主要的靶点, 但表达于肝星状细胞上的*TLR4*则主要促进肝纤维化^[7]。静止的肝星状细胞表达高水平的抑制TGF- β 信号的Bambi。肝损伤后, 肠黏膜屏障的改变引起LPS通透性增加, LPS作用于肝星状细胞使其产生多种趋化因子——MCP-1、MIP-1 β 、RANTES, 通过趋化因子受体CCR1和CCR2招募枯否细胞, 被招募的枯否细胞产生TGF- β , 它结合于肝星状细胞的TGF- β R1。同时, LPS作用于肝星状细胞, 通过*TLR4*-MyD88-NF- κ B信号级联反应导致Bambi下调, 使肝星状细胞对TGF- β 的作用敏感而活化, 从而促进细胞外基质沉积及肝脏纤维化^[34]。另外, 也有研究证明肝星状细胞表达*TLR9*, *TLR9*缺陷的小鼠肝纤维化减少^[21], *TLR9*可被凋亡肝细胞的DNA激活而导致星状细胞活化^[35]。

4.4 肝细胞癌

肝细胞癌(HCC)是致死率最高的癌症之一, 占原发性肝癌的85%~90%^[36]。主要致癌原因包括: 乙

肝病毒或丙肝病毒感染, 以及慢性炎症相关的肝硬化。黄曲霉毒素以及环境污染物比如芳香胺、氯乙烯等也是危险因素。由于纤维化的发展需要*TLR4*和MyD88^[7], 因此, *TLR*信号可能参与了纤维化相关HCC的发生。另外, 在DEN(二乙基亚硝胺)诱导下, *TLR4*和MyD88缺陷小鼠的肝癌发生率明显降低, 表明*TLR*信号在肝细胞癌的产生中有很大作用。这可能是在DEN作用下, 死亡的肝细胞通过*TLRs*激活枯否细胞, 诱导促炎因子和肝细胞有丝分裂原, 加强肝细胞癌的发生。总之, *TLR4*-MyD88信号可能对肝细胞癌的产生有重要作用^[37]。

4.5 丙型肝炎

全世界约两亿人感染丙肝病毒(HCV)^[38], 其中约30%的感染者发展为慢性肝炎, 而且进一步发展为肝纤维化、肝硬化和HCC的风险较高。慢性丙型肝炎的病人血清中内毒素水平明显增加, HCV的一些成分可以抑制*TLR*介导的抗病毒的天然免疫反应(图2), 从而产生能引起持续性肝损伤的慢性炎症反应^[39]。当HCV的双链RNA在内吞体中结合于*TLR3*时, TRIF会被激活, 随后导致IRF-3的活化而使IFN- β 上调。然而, HCV的非结构性蛋白NS3/4A可以抑制MyD88-依赖通路而降低IFN- β 的表达^[40]。此外, NS3可以抑制TRIF介导的IRF-3的活化和IFN- β 的表达^[41]。因此, HCV通过两个不同的机制抑制*TLR3*介导的IFN- β 的表达, 抑制抗病毒作用。NS5A抑制*TLR*信号是通过结合MyD88, 阻断IRAK-1的募集而导致MyD88-依赖信号降低^[42]。与病毒清除相关的*TLR*途径被HCV抑制, 而*TLR*介导的促炎症信号可被HCV激活从而促进病毒扩增、炎症反应以及纤维化和肝硬化的发展。

4.6 乙型肝炎

乙型肝炎病毒(HBV)属于DNA病毒, 全世界大概有4亿人永久感染乙型肝炎病毒^[44]。*TLR*诱导的IFN可以抑制HBV复制。向HBV转基因小鼠注射*TLR3*、*TLR4*、*TLR5*、*TLR7*和*TLR9*配体可抑制HBV复制^[45]。HBV感染导致循环浆细胞样树突状细胞(pDCs)频率降低, 并通过抑制*TLR9*的表达削弱pDCs的抗病毒功能^[46]。另外, 有研究表明: 与对照组相比, HBV感染病人中*TLR2*和*TLR4*在CD14+单核细胞中过表达。慢性乙肝组中, *TLR2*和*TLR4*激动剂激活的CD4+CD25+调节性T细胞(Tregs)抑制功能增强。*TLR2*和*TLR4*过表达可能调节了Tregs的抑制功能, 有助于慢性乙肝感

染的免疫耐受^[47]。

4.7 肝脏自身免疫性疾病

自身免疫性肝病是患者自身免疫系统攻击肝脏引起的炎症和肝细胞坏死。自身免疫性肝病表现为慢性持续性肝损伤, 主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis, PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)。PBC通常发生于中年女性, 能够引起小叶间胆管的严重损伤。胆上皮细胞表达TLR, 但在正常情况下对抗原耐受。患有PBC的病人与患有AIH和丙型肝炎的病人相比, 肝门束和肝实质的TLR3和IFN α/β 增加^[48]。在PBC中TLR促进B细胞增殖, 用TLR9配体CpG刺激从PBC病人得到的外周血单核细胞, 能诱导产生分泌IgM的B细胞, 且TLR9在这些细胞的表达增加^[49]。最新研究表明, 与其他肝病患者和健康对照组相比, PBC病人中血清LPS水平明显升高。免疫组化法检测发现PBC患者肝组织内TLR4、CD14、CD68和NF- κ B显著提高。LPS刺激前, PBC患者的TNF- α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8血清水平比健康对照的明显升高。LPS刺激后, PBC患者的CD14阳性单核细胞和培养的胆管上皮细胞中, TLR4的表达和促炎因子的产生显著增加。这可能与PBC发病机制有关^[50]。PSC导致肝内外胆管的纤维化狭窄和闭塞, LPS及TLR9的配体CpG可以促进胆上皮细胞中TLR4、TLR9的表达以及炎症因子的分泌^[51]。

5 展望

越来越多的证据表明, TLR在多种慢性肝病的病理生理过程中起着重要作用。对TLR信号通路调节机理的研究可能开启慢性肝病治疗的新方案。然而在TLR被作为治疗肝病的靶点之前, 许多有关TLR和它们的配体在肝病中的作用还需要研究: 内源性TLR配体的产生以及它们在慢性肝病中的作用需要更充分地研究; 肝脏中许多细胞表达TLR, 需要更好地了解TLR细胞的特异性功能; 多数关于TLR在肝病中作用的研究是基于动物模型, 而在人类肝病中的研究有待进一步加强。

参考文献 (References)

- Piccinini AM, Midwood KS. DAMPening inflammation by modulating TLR signalling. *Mediators Inflamm* 2010; doi: 10.1155/2010/672395.
- Tiegs G, Lohse AW. Immune tolerance: What is unique about the liver. *J Autoimmun* 2010; 34(1): 1-6.
- Seki E, Brenner DA. Toll-like receptors and adaptor molecules in liver disease: Update. *Hepatology* 2008; 48(1): 322-35.
- Love W, Dobbs N, Tabor L, Simecka JW. Toll-like receptor 2 (TLR2) plays a major role in innate resistance in the lung against murine *Mycoplasma*. *PLoS One* 2010; 5(5): e10739.
- Elgert KD. *Immunology: Understanding the immune system*. Wiley-Blackwell, cop, 2009: 75.
- Tsung A, Sahai R, Tanaka H, Nakao A, Fink MP, Lotze MT, *et al*. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion. *J Exp Med* 2005; 201(7): 1135-43.
- Seki E, De Minicis S, Osterreicher CH, Kluwe J, Osawa Y, Brenner DA, *et al*. TLR4 enhances TGF-beta signaling and hepatic fibrosis. *Nat Med* 2007; 13(11): 1324-32.
- Racanelli V, Rehermann B. The liver as an immunological organ. *Hepatology* 2006; 43: S54-62.
- Liu H, Cao H, Wu ZY. Isolation of Kupffer cells and their suppressive effects on T lymphocyte growth in rat orthotopic liver transplantation. *World J Gastroenterol* 2007; 13(22): 3133-6.
- Schuchmann M, Hermann F, Herkel J, van der Zee R, Galle PR, Lohse AW. HSP60 and CpG-DNA-oligonucleotides differentially regulate LPS-tolerance of hepatic Kupffer cells. *Immunol Lett* 2004; 93(2/3): 199-204.
- Jiang W, Sun R, Wei H, Tian Z. Toll-like receptor 3 ligand attenuates LPS-induced liver injury by down-regulation of toll-like receptor 4 expression on macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(47): 17077-82.
- Kopydlowski KM, Salkowski CA, Cody MJ, van Rooijen N, Major J, Hamilton TA, *et al*. Regulation of macrophage chemokine expression by lipopolysaccharide *in vitro* and *in vivo*. *J Immunol* 1999; 163(3): 1537-44.
- Lichtman SN, Wang J, Lemasters JJ. LPS receptor CD14 participates in release of TNF-alpha in RAW 264.7 and peritoneal cells but not in kupffer cells. *Am J Physiol* 1998; 275: G39-46.
- Knolle P, Schlaak J, Uhrig A, Kempf P, Meyer zum Buschenfelde KH, Gerken G. Human Kupffer cells secrete IL-10 in response to lipopolysaccharide (LPS) challenge. *J Hepatol* 1995; 22(2): 226-9.
- Matsumura T, Degawa T, Takii T, Hayashi H, Okamoto T, Inoue J, *et al*. TRAF6-NF-kappaB pathway is essential for interleukin-1-induced TLR2 expression and its functional response to TLR2 ligand in murine hepatocytes. *Immunology* 2003; 109(1): 127-36.
- Matsumura T, Ito A, Takii T, Hayashi H, Onozaki K. Endotoxin and cytokine regulation of toll-like receptor (TLR) 2 and TLR4 gene expression in murine liver and hepatocytes. *J Interferon Cytokine Res* 2000; 20(10): 915-21.
- Mimura Y, Sakisaka S, Harada M, Sata M, Tanikawa K. Role of hepatocytes in direct clearance of lipopolysaccharide in rats. *Gastroenterology* 1995; 109(6): 1969-76.

- 18 Scott MJ, Billiar TR. Beta2-integrin-induced p38 MAPK activation is a key mediator in the CD14/TLR4/MD2-dependent uptake of lipopolysaccharide by hepatocytes. *J Biol Chem* 2008; 283(43): 29433-46.
- 19 Paik YH, Schwabe RF, Bataller R, Russo MP, Jobin C, Brenner DA. Toll-like receptor 4 mediates inflammatory signaling by bacterial lipopolysaccharide in human hepatic stellate cells. *Hepatology* 2003; 37(5): 1043-55.
- 20 Brun P, Castagliuolo I, Pinzani M, Palu G, Martinez D. Exposure to bacterial cell wall products triggers an inflammatory phenotype in hepatic stellate cells. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2005; 289(3): G571-8.
- 21 Gabele E, Muhlbauer M, Dorn C, Weiss TS, Froh M, Schnabl B, *et al.* Role of TLR9 in hepatic stellate cells and experimental liver fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2008; 376(2): 271-6.
- 22 Harada K, Ohira S, Isse K, Ozaki S, Zen Y, Sato Y, *et al.* Lipopolysaccharide activates nuclear factor-kappaB through toll-like receptors and related molecules in cultured biliary epithelial cells. *Lab Invest* 2003; 83(11): 1657-67.
- 23 Ikeda H, Sasaki M, Ishikawa A, Sato Y, Harada K, Zen Y, *et al.* Interaction of Toll-like receptors with bacterial components induces expression of CDX2 and MUC2 in rat biliary epithelium *in vivo* and in culture. *Lab Invest* 2007; 87(6): 559-71.
- 24 Chen XM, O'Hara SP, Nelson JB, Splinter PL, Small AJ, Tietz PS, *et al.* Multiple TLRs are expressed in human cholangiocytes and mediate host epithelial defense responses to *Cryptosporidium parvum* via activation of NF-kappaB. *J Immunol* 2005; 175(11): 7447-56.
- 25 Uhrig A, Banafsche R, Kremer M, Hegenbarth S, Hamann A, Neurath M, *et al.* Development and functional consequences of LPS tolerance in sinusoidal endothelial cells of the liver. *J Leukoc Biol* 2005; 77(5): 626-33.
- 26 Wu J, Lu M, Meng Z, Trippler M, Broering R, Szczeponek A, *et al.* Toll-like receptor-mediated control of HBV replication by nonparenchymal liver cells in mice. *Hepatology* 2007; 46(6): 1769-78.
- 27 De Creus A, Abe M, Lau AH, Hackstein H, Raimondi G, Thomson AW. Low TLR4 expression by liver dendritic cells correlates with reduced capacity to activate allogeneic T cells in response to endotoxin. *J Immunol* 2005; 174(4): 2037-45.
- 28 Shu SA, Lian ZX, Chuang YH, Yang GX, Moritoki Y, Comstock SS, *et al.* The role of CD11c(+) hepatic dendritic cells in the induction of innate immune responses. *Clin Exp Immunol* 2007; 149(2): 335-43.
- 29 Uesugi T, Froh M, Arteel GE, Bradford BU, Thurman RG. Toll-like receptor 4 is involved in the mechanism of early alcohol-induced liver injury in mice. *Hepatology* 2001; 34(1): 101-8.
- 30 Hritz I, Mandrekar P, Velayudham A, Catalano D, Dolganiuc A, Kodys K, *et al.* The critical role of toll-like receptor (TLR) 4 in alcoholic liver disease is independent of the common TLR adapter MyD88. *Hepatology* 2008; 48(4): 1224-31.
- 31 Yang SQ, Lin HZ, Lane MD, Clemens M, Diehl AM. Obesity increases sensitivity to endotoxin liver injury: Implications for the pathogenesis of steatohepatitis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94(6): 2557-62.
- 32 Rivera CA, Adegboyega P, van Rooijen N, Tagalicud A, Allman M, Wallace M. Toll-like receptor-4 signaling and Kupffer cells play pivotal roles in the pathogenesis of non-alcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2007; 47(4): 571-9.
- 33 Rivera CA, Gaskin L, Allman M, Pang J, Brady K, Adegboyega P, *et al.* Toll-like receptor-2 deficiency enhances non-alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* 2010; 10: 52.
- 34 Aoyama T, Paik YH, Seki E. Toll-like receptor signaling and liver fibrosis. *Gastroenterol Res Pract* 2010; doi: 10.1155/2010/192543.
- 35 Watanabe A, Hashmi A, Gomes DA, Town T, Badou A, Flavell RA, *et al.* Apoptotic hepatocyte DNA inhibits hepatic stellate cell chemotaxis via toll-like receptor 9. *Hepatology* 2007; 46(5): 1509-18.
- 36 Blonski W, Kotlyar DS, Forde KA. Non-viral causes of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010; 16(29): 3603-15.
- 37 Maeda S. NF-kappaB, JNK, and TLR signaling pathways in hepatocarcinogenesis. *Gastroenterol Res Pract* 2010; doi: 10.1155/2010/367694.
- 38 Mengshol JA, Golden-Mason L, Arikawa T, Smith M, Niki T, McWilliams R, *et al.* A crucial role for Kupffer cell-derived galectin-9 in regulation of T cell immunity in hepatitis C infection. *PLoS One* 2010; 5(3): e9504.
- 39 Ishii S, Koziel MJ. Immune responses during acute and chronic infection with hepatitis C virus. *Clin Immunol* 2008; 128(2): 133-47.
- 40 Li K, Foy E, Ferreon JC, Nakamura M, Ferreon AC, Ikeda M, *et al.* Immune evasion by hepatitis C virus NS3/4A protease-mediated cleavage of the Toll-like receptor 3 adaptor protein TRIF. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(8): 2992-7.
- 41 Otsuka M, Kato N, Moriyama M, Taniguchi H, Wang Y, Dharel N, *et al.* Interaction between the HCV NS3 protein and the host TBK1 protein leads to inhibition of cellular antiviral responses. *Hepatology* 2005; 41(5): 1004-12.
- 42 Abe T, Kaname Y, Hamamoto I, Tsuda Y, Wen X, Tagawa S, *et al.* Hepatitis C virus nonstructural protein 5A modulates the toll-like receptor-MyD88-dependent signaling pathway in macrophage cell lines. *J Virol* 2007; 81(17): 8953-66.
- 43 Schwabe RF, Seki E, Brenner DA. Toll-like receptor signaling in the liver. *Gastroenterology* 2006; 130(6): 1886-900.
- 44 Wang H, Ryu WS. Hepatitis B virus polymerase blocks pattern recognition receptor signaling via interaction with DDX3: Implications for immune evasion. *PLoS Pathog* 2010; 6(7): e1000986.
- 45 Isogawa M, Robek MD, Furuichi Y, Chisari FV. Toll-like receptor signaling inhibits hepatitis B virus replication *in vivo*. *J Virol* 2005; 79(11): 7269-72.
- 46 Xie Q, Shen HC, Jia NN, Wang H, Lin LY, An BY, *et al.* Patients with chronic hepatitis B infection display deficiency of plasmacy-

- toid dendritic cells with reduced expression of TLR9. *Microbes Infect* 2009; 11(4): 515-23.
- 47 Zhang Y, Lian JQ, Huang CX, Wang JP, Wei X, Nan XP, *et al.* Overexpression of Toll-like receptor 2/4 on monocytes modulates the activities of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in chronic hepatitis B virus infection. *Virology* 2010; 397(1): 34-42.
- 48 Takii Y, Nakamura M, Ito M, Yokoyama T, Komori A, Shimizu-Yoshida Y, *et al.* Enhanced expression of type I interferon and toll-like receptor-3 in primary biliary cirrhosis. *Lab Invest* 2005; 85(7): 908-20.
- 49 Kikuchi K, Lian ZX, Yang GX, Ansari AA, Ikehara S, Kaplan M, *et al.* Bacterial CpG induces hyper-IgM production in CD27(+) memory B cells in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2005; 128(2): 304-12.
- 50 Zhao J, Zhao S, Zhou G, Liang L, Guo X, Mao P, *et al.* Altered biliary epithelial cell and monocyte responses to lipopolysaccharide as a TLR ligand in patients with primary biliary cirrhosis. *Scand J Gastroenterol* 2011; 46(4): 485-94.
- 51 Karrar A, Broome U, Södergren T, Jaksch M, Bergguist A, Björnstedt M, *et al.* Biliary epithelial cell antibodies link adaptive and innate immune responses in primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2007; 132(4): 1504-14.

Involvement of Toll-like Receptors in Liver Diseases

Chen Qiaoyuan, Han Daishu*

(Department of Cell Biology, Institute of Basic Medical Sciences, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China)

Abstract Toll-like receptors (TLRs) belong to a family of transmembrane proteins that recognize pathogens and trigger rapidly innate immune responses. Moreover, TLRs also regulate systemic acquired immunity and local inflammatory responses. Recent studies have revealed that TLRs involve in the initiation, progression and recovery of various liver diseases. Progress of the studies on this area is providing new clues for treatment of the liver diseases. This article reviews the role of TLRs in pathophysiology of major liver diseases including alcoholic liver disease, non-alcoholic fatty liver, viral hepatitis, liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma.

Key words Toll-like receptor; liver disease; inflammatory response

Received: January 11, 2011 Accepted: March 31, 2011

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30971459)

*Corresponding author. Tel: 86-10-65296457, Fax: 86-10-65296466, E-mail: daishu@public.bta.net.cn