

# Toll-like receptor信号通路在生物再生中的作用

匡晓旋 梁宇君\*

(中国海洋大学海洋生命学院, 生物再生与发育实验室, 青岛 266000)

**摘要** 再生是指生物体重新长出或构建恢复生物体失去或受伤部分的过程。揭示再生过程的调控机制已成为当今生物学领域内的重要课题。TLR(Toll-like receptor)信号通路是先天免疫系统中的重要组成部分, 其可以识别病原相关分子模式和损伤相关分子模式, 在不同物种中具有高度同源性。该文对TLR信号通路的分子机制及其与生物再生之间的关系进行了概述。目前对TLR信号通路的研究表明其不仅在免疫防御方面发挥作用, 而且同样参与对生物再生的调控, 在多种组织器官的再生过程中均发挥一定的功能。

**关键词** Toll-like receptor; 生物再生; MyD88

## The Role of Toll-Like Receptor Signaling Pathway in Biological Regeneration

KUANG Xiaoxuan, LIANG Yujun\*

(Biological Regeneration and Development Laboratory, College of Marine Life Sciences,  
Ocean University of China, Qingdao 266000, China)

**Abstract** Regeneration is the process by which an organism regrows or builds back a lost or injured part of the organism. To reveal the regulatory mechanism of regeneration process has become an important topic in the field of biology. TLR (Toll-like receptor) signaling pathway is an important part of the innate immune system, which can recognize pathogen-associated molecular pattern and damage-associated molecular pattern, and has a high degree of homology in different species. In this paper, the molecular mechanism of TLR signaling pathway and its relationship with biological regeneration are reviewed. Current studies on TLR signaling pathway show that it not only plays a role in immune defense, but also participates in the regulation of biological regeneration, and plays a certain function in the regeneration process of various tissues and organs.

**Keywords** Toll-like receptor; biological regeneration; MyD88

在自然界中, 生物体受到损伤或失去部分组织器官十分常见, 再生则是指生物体重新长出或构建恢复这些部分的过程。此过程通常涉及一些重新激活并协调多能祖细胞或干细胞的生长与分化的发育调节因子。再生现象广泛存在于脊椎动物和无脊椎动物中, 如涡虫、墨西哥钝口螈、非洲爪蟾以及小鼠等均具有不同程度的再生能力。

对再生的研究由来已久, 18世纪时已有科学家对龙虾附肢的再生过程进行了描述<sup>[1]</sup>, 此后科学家

对昆虫附肢的再生、鱼类和两栖类尾部和附肢的再生以及涡虫各个身体部位的再生都展开了积极的研究。目前已有4种再生类型, 分别为干细胞介导的再生, 如毛发、血细胞等的再生; 新建再生<sup>[2]</sup>, 如两栖类的尾部或附肢再生等; 变形再生, 如水螅的头或尾切下后可重新长成完整个体<sup>[3]</sup>; 补偿性再生, 如人肝脏的再生。新建再生是指受到损伤后, 已分化的细胞通过去分化而失去原先特有的结构和功能, 转变为类似于间质细胞或成体干细胞的未分化细胞的状态, 细胞不断增殖形成芽基, 而后再分化为组织器官再生所需的细胞。变形再生是指生物体受到损伤后, 由已分化的细胞转分化为其他类型的分化细胞。补

收稿日期: 2023-07-28

接受日期: 2023-09-19

\*通讯作者。Tel: 13370819230, E-mail: liangyujun@ouc.edu.cn

Received: July 28, 2023

Accepted: September 19, 2023

\*Corresponding author. Tel: +86-13370819230, E-mail: liangyujun@ouc.edu.cn

偿性再生则是指组织受到损伤时, 剩余的正常细胞可通过代偿性增生使组织恢复。其中新建再生是多数脊椎动物的再生模式, 且是四者中最为复杂的一种<sup>[4]</sup>, 因此引起了广泛的关注与研究。研究表明, 免疫系统不单是发挥识别并清除外界抗原以及体内异常成分的功能, 对于生物再生过程, 同样起到一定的调控作用<sup>[5]</sup>。而Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)信号通路是先天免疫系统的重要组成部分, 其在生物再生过程中也发挥了十分重要的作用。

## 1 TLR概况

### 1.1 TLR的发现

“Toll”最初是指发育中的早期果蝇(*Drosophila*)幼虫中控制背腹极性分化的细胞表面受体, 第一个被确定的TLR信号相关分子为IL-1R1, 由此开始了对TLR信号的研究<sup>[6]</sup>。IL-1是一种多效促炎细胞因子, 在20世纪80年代已有多个实验室报道其具有激活T细胞和促进炎症反应等功能。编码IL-1R1的基因于1988年被克隆出来, 但其信号转导机制尚不明确。1991年, 该基因的表达产物被证明与果蝇Toll蛋白同源, 这十分出人意料, 因为在当时Toll仅被认为在果蝇胚胎发育的背腹极性分化中发挥作用, 这一发现提示Toll可能具备免疫学功能。其后, 1994年发现一种植物蛋白N蛋白, 它可以抵抗烟草花叶病毒。N蛋白氨基末端的结构域与上述2种蛋白即果蝇Toll蛋白和IL-1R1蛋白的结构域十分相似, 这表明此结构域十分保守, 且在动植物两界均参与到宿主防御中。这个保守区域被命名为Toll/IL-1受体(Toll/IL-1 receptor, TIR)区域。1996年发现在果蝇被病原微生物侵袭时, Toll信号通路会被激活, 而后参与调控免疫基因的表达。此后与果蝇Toll受体同源的TLR4被发现, 由此将类似于Toll蛋白的受体命名为TLR, 其特点为: (1) 在细胞外结构域中, 具有富含亮氨酸的重复结构域(leucine-rich repeat, LRR); (2) 在细胞内结构域中, 具有上述TIR结构域。

TLRs在各种脊椎动物中广泛分布, 在不同动物类群中的数量不尽相同, 目前研究最为广泛的当属在哺乳动物中的研究。在哺乳动物中, 研究表明已发现TLR1~TLR13基因<sup>[7]</sup>, 其中前九个基因TLR1~TLR9在人与小鼠中都是保守的。TLR10在小鼠中不起作用, 因为其基因序列中插入了逆转录病毒。而其他三个基因即TLR11~TLR13在人的基因组

中则不存在。在鱼类中共发现23种TLRs基因(包括斑马鱼中的TLR18~TLR20), 鸟类中发现10种(包括鸡中的TLR14、TLR15和TLR23)。而关于TLR家族成员的研究在两栖类和爬行类中较少, 在两栖类和爬行类中已发现哺乳动物TLR基因的直系同源物。此外, 在两栖类的非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)中发现了TLR14和TLR16, 在部分爬行动物中同样发现了TLR14基因。

### 1.2 TLR对配体的识别

先天免疫系统使用模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)来初步检测微生物。PRRs可对微生物的特异性分子特征进行识别, 这些分子特征即为病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 同时也可对受损细胞自身衍生的一些相关分子进行识别, 这些分子即为损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)。下游信号通路被PRRs激活, 而后产生诸如炎性细胞因子和I型干扰素(interferon, IFN)等介质, 以此来诱导先天免疫反应的发生。在此进行过程中, 宿主的即时防御反应(如炎症反应)可被触发, 这些先天免疫反应对于清除感染宿主的微生物起到十分重要的作用; 同时也可触发抗原特异性适应性免疫反应, 并加以指导和协调, 这对于清除感染宿主的微生物同样至关重要<sup>[8]</sup>。

PRR在哺乳动物中并非是单一的, 而是分为几种不同类型, 包括TLR、RIG-I样受体(RIG-I-like receptor, RLR)、Nod样受体(Nod-like receptor, NLR)、AIM2样受体(AIM2-like receptor, ALR)、C型凝集素受体(C-type lectin receptor, CLR)等<sup>[9]</sup>。其中, TLRs是最先被识别的, 也是最有特点的。

TLR不仅在先天免疫细胞[如树突状细胞(dendritic cell, DC)和巨噬细胞]中表达, 也在非免疫细胞[如成纤维细胞和上皮细胞(epithelial cell, EC)]中表达。根据TLR的定位, 其可被分为两个亚家族<sup>[10]</sup>, 一是细胞表面TLR, 包括TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6和TLR10; 二是细胞内TLR, 位于内体中, 包括TLR3、TLR7、TLR8、TLR9和TLR13。

TLRs是I型跨膜受体, 具有三个结构特征<sup>[11]</sup>, 分别为: (1) 富含亮氨酸的重复结构域(leucine-rich repeat, LRR); (2) 短的跨膜结构域; (3) 高度同源的细胞质TIR结构域。其中TIR域对于下游信号级联的启动起到十分重要的作用, 而利用细胞外结构域,

TLRs可以识别多种PAMP。

细胞表面TLR主要识别脂质、脂蛋白和蛋白质等,即微生物膜主要成分。其中,TLR4的细胞外结构域可识别细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)<sup>[12]</sup>。TLR2与TLR1或TLR6可形成二聚体,共同识别多种PAMP,包括革兰氏阳性菌的肽聚糖(peptidoglycan)、脂肽和脂蛋白,支原体脂肽和真菌酵母聚糖等。TLR1/2和TLR2/6可以分别区分三酰脂肽和二酰脂肽。TLR5可以识别细菌鞭毛蛋白<sup>[13]</sup>。除此之外,TLR2还可与TLR10协作识别来自李氏菌的配体<sup>[14]</sup>。

细胞内TLR可识别源自细菌和病毒的核酸,也可对自身免疫等疾病状态下的自身核酸进行识别<sup>[15]</sup>。TLR3可识别来自受损细胞的病毒双链RNA(double-stranded RNA, dsRNA)和小干扰RNA<sup>[16]</sup>。TLR7主要在浆细胞样DC(plasmacytoid DC, pDC)中表达,可识别来自各种病毒的单链RNA(single stranded RNA, ssRNA)和小干扰RNA,还可以识别来自经典树突状细胞(conventional DC, cDC)中链球菌B细菌的RNA。而人TLR8与TLR7同源性最高,其同样可对ssRNA进行识别。研究表明,人TLR8可在调节性T细胞(regulatory T cells, Treg)中表达,直接识别含有polyG的DNA寡核苷酸。TLR9可以对富含未甲基化CpG-DNA基序的细菌和病毒DNA进行识别<sup>[17]</sup>。

### 1.3 含TIR域的接头蛋白

识别配体后,TLR会激活细胞内信号通路,从而诱导产生肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、IL-6、IL-1 $\beta$ 和IL-12等炎性细胞因子。来自TLR的信号还可引起DC上共刺激分子的上调,这是诱导病原体特异性适应性免疫反应的关键步骤。此外,一些TLR还能够诱导I型干扰素表达以引发抗病毒反应。

TLR识别配体后,通过TIR域的相互作用诱导含有TIR结构域的细胞内接头蛋白包括髓样分化因子88(myeloid differentiation primary response gene 88, MyD88)、TIRAP(也被称为MAL)、TRIF(也被称为TICAM1)和TRAM(也被称为TICAM2)等<sup>[18]</sup>的募集。在这些接头蛋白中,MyD88是激活炎症通路的通用接头蛋白,适用于除TLR3外的所有TLR。TLR募集MyD88后,下游的MAPKs(ERK、JNK、p38)以及转录因子NF- $\kappa$ B被激活,从而对炎症细胞因子的表达进行调控。对于TIRAP,其参与了TLR2和TLR4下游的MyD88依赖途径的激活。对于TRIF,其可以由TLR3和TLR4募集,进而激活不同于MyD88依赖

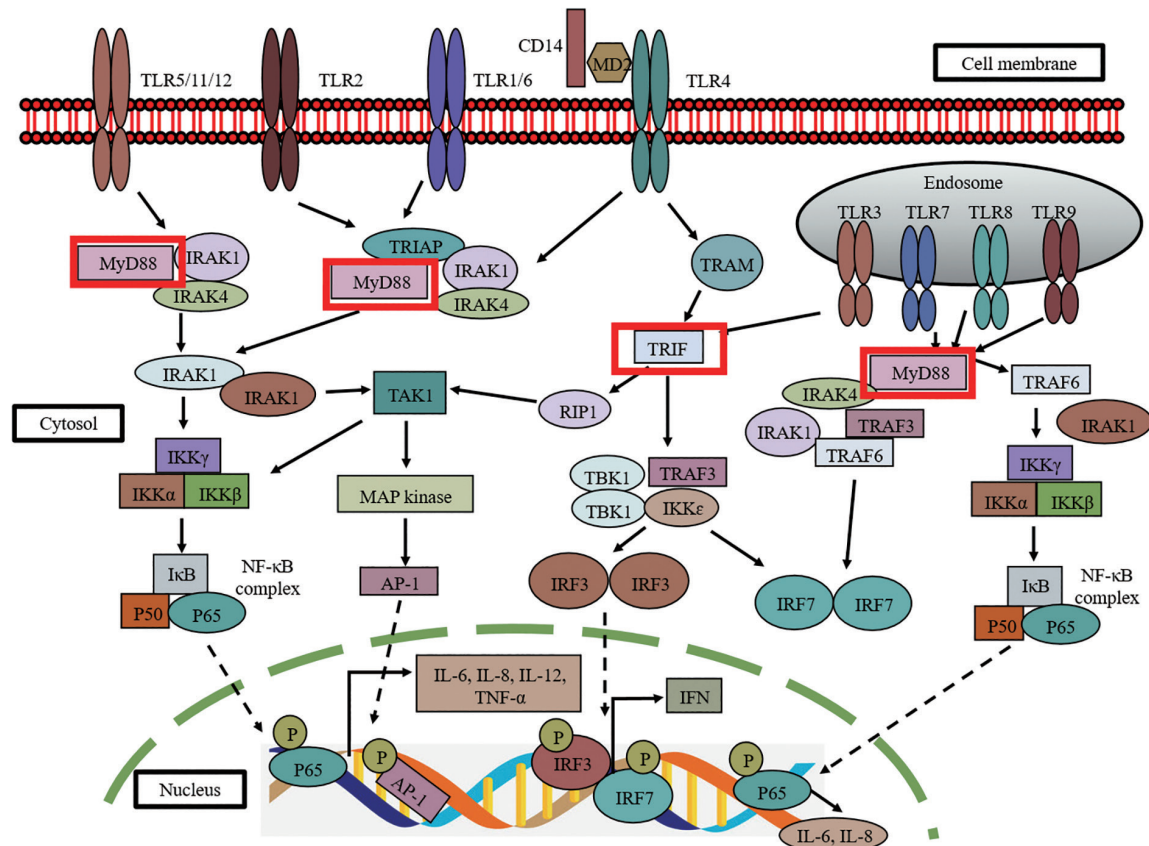
途径的另一条途径,即TRIF依赖性途径,最终激活NF- $\kappa$ B、MAPK和转录因子干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)。激活IRF3对于后续I型干扰素(尤其是IFN $\beta$ )的诱导至关重要。而对于TRAM,则是选择性地参与激活TLR4而非TLR3下游的TRIF依赖性途径。总的来说,每个TLR都会招募特定的接头蛋白来激活不同的转录因子,从而对病原体产生适当而有效的反应。根据接头蛋白的不同,TLR信号主要分为两条途径:MyD88依赖途径和TRIF依赖途径(图1)。

### 1.4 MyD88依赖途径

TLR和MyD88结合后,刺激白细胞介素受体相关激酶(interleukin-1 receptor associated kinase, IRAK)家族成员的募集,其中包括IRAK1、IRAK2、IRAK4和IRAK-M,而在这些成员中,IRAK4对于MyD88依赖途径的激活是必不可少的。IRAK被磷酸化后会从MyD88解离,而后与肿瘤坏死因子受体相关因子(TNF receptor associated factor, TRAF)家族成员TRAF6相互作用。TRAF6是一种E3泛素连接酶,它可与Ubc13和Uev1A形成复合物,以此促进63位赖氨酸连接的多聚泛素链的合成,进而使得MAPKKK中的TAK1被激活<sup>[20]</sup>。TAK1与TAB1、TAB2和TAB3结合,激活下游涉及IKK复合体和MAPK家族的两条通路。IKK复合物催化I $\kappa$ B蛋白的磷酸化,其由三部分组成,分别为催化亚基IKK $\alpha$ 和IKK $\beta$ ,以及调节亚基IKK $\gamma$ /NEMO。这种磷酸化对于I $\kappa$ B的降解和随后转录因子NF- $\kappa$ B的核转位是必需的,而NF- $\kappa$ B调控各种炎症细胞因子的表达。MAPK家族成员使得转录因子AP-1磷酸化并被激活,AP-1是由bZIP(basic region leucine zipper)家族(包括Jun、Fos、ATF和Maf亚家族)成员组成的同二聚体或异二聚体。其中,c-Jun在TLR信号介导的炎症反应中发挥核心作用。来自TAK1缺陷小鼠的细胞在多种TLR配体的作用下始终表现出炎症细胞因子生成量减少以及NF- $\kappa$ B和MAPK不能被正常激活的状态,表明TAK1在NF- $\kappa$ B和MAPK通路激活中具有重要及非冗余的作用。

### 1.5 TRIF依赖途径

MyD88缺陷小鼠无法激活NF- $\kappa$ B和MAPK,也不能产生炎性细胞因子以响应TLR2、TLR5、TLR7、TLR9的特异性配体。然而,尽管MyD88缺陷型巨噬细胞也无法响应LPS而产生炎性细胞因子,



红色方框内为接头蛋白MyD88和TRIF。

In the red box are the adapter proteins MyD88 and TRIF.

图1 TLR信号通路(根据参考文献[19]修改)

Fig.1 TLR signaling pathways (modified from the reference [19])

但它们似乎仍可以激活NF- $\kappa$ B和MAPK<sup>[21]</sup>。此外,用TLR3和TLR4配体处理后,IRF3的激活和随后的IFN诱导蛋白的表达在MyD88缺陷小鼠中是正常的<sup>[22]</sup>。这均表明在TLR3和TLR4的信号转导过程中存在独立于MyD88的途径。在此基础上,TRIF被确定为非MyD88依赖途径的重要接头蛋白。TRIF可被募集到TLR3和TLR4上,且TRIF过表达将激活IRF3和NF- $\kappa$ B。TRIF缺陷小鼠在经LPS和Poly(I:C)刺激后始终表现出IRF3激活和IFN $\beta$ 诱导缺陷<sup>[23]</sup>。此外,在MyD88和TRIF双缺陷小鼠中,LPS刺激后NF- $\kappa$ B和MAPK的晚期激活完全消失,表明TRIF依赖性信号转导对于NF- $\kappa$ B和MAPK的晚期激活具有重要意义<sup>[24]</sup>。

TRIF的N末端和C末端区域在信号分子的募集方面具有不同的功能。TRIF的N末端区域既可激活IFN $\beta$ ,也可激活NF- $\kappa$ B启动子;而C末端区域则是激活NF- $\kappa$ B但不激活IFN $\beta$ 启动子。TRIF的N末端区域募集非典型IKK、TBK1(T2K、NAK)和IKKi(IKK $\epsilon$ ),使得IRF3的C末端区域的丝氨酸/苏氨酸簇被磷酸

化<sup>[25]</sup>。而后,被激活的IRF3形成二聚体,从细胞质转移到细胞核内,诱导下游包括IFN $\beta$ 在内的不同靶基因的表达。缺乏TBK1和IKKi的细胞显示出响应TLR3和TLR4配体的IRF3激活和IFN $\beta$ 诱导丧失,而NF- $\kappa$ B和MAPK的激活以及炎症细胞因子的表达在这些细胞中不受影响<sup>[26-28]</sup>。此外,TRIF的N末端区域通过TRAF6结合基序来募集TRAF6<sup>[29]</sup>。TRAF6显性负性突变可阻止TRIF诱导的NF- $\kappa$ B激活,TRIF的TRAF6结合基序突变可抑制NF- $\kappa$ B激活,表明TRAF6在TRIF依赖性NF- $\kappa$ B激活中具有重要性。TRIF的C末端区域包含一个RHIM(Rip同型相互作用基序),该基序介导TRIF的C末端区域与RIP1的相互作用,而RIP1是参与TNF受体介导的NF- $\kappa$ B激活的RIP家族成员<sup>[30]</sup>。TLR3和TLR4介导的NF- $\kappa$ B激活和随后的靶基因诱导在RIP1缺失的情况下被抑制,表明RIP1对于TRIF依赖性NF- $\kappa$ B激活具有重要意义。另有研究表明,RIP1被多聚泛素化,并与TRAF6和TAK1形成复合物<sup>[31]</sup>。总之,TRIF对RIP1和TRAF6的募集可能

促进 TAK1 激活, 从而进一步导致 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 的激活。

TRIF 可分别与 TRAF6 和 TRAF3 相互作用。TRAF6 募集激酶 RIP1, 后者又与 TAK1 复合物相互作用并激活 TAK1 复合物, 而后激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPK, 并促进炎症细胞因子的表达。而 TRAF3 募集 IKK 相关激酶 TBK1 和 IKKi 用于磷酸化 IRF3。随后, IRF3 形成二聚体, 并从细胞质转移到细胞核中, 在细胞核中诱导 I 型 IFN 基因的表达<sup>[32-33]</sup>。

综上所述, 在 TRIF 依赖途径中, TLR3 和 TLR4 识别配体后, 与接头蛋白 TRIF 结合, 随后招募并激活 TRAF6 或 TRAF3, 进而激活 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 以及 IRF3, 最终诱导靶基因的表达。

### 1.6 MyD88 依赖途径与 TRIF 依赖途径之间的平衡

TLR4 既可激活 MyD88 依赖途径, 也可激活 TRIF 依赖途径。MyD88 复合物中的 TRAF3 被降解使得 TAK1 活化, 然后激活 NF- $\kappa$ B。而在 TRIF 依赖途径中, TRAF3 的活化是启动下游靶基因表达的前提。因此, TRAF3 除了促进 TRIF 依赖性途径激活的作用外, 还具有抑制 MyD88 依赖性途径的作用。

在抗原呈递细胞核内体中, 以及在共刺激分子 CD40 的作用下, MHC II 类分子与酪氨酸激酶 Btk 相互作用, 以此来维持 Btk 激活。激活的 Btk 与 MyD88 和 TRIF 相互作用, 既可促进 MyD88 依赖性途径的激活, 亦可促进 TRIF 依赖性途径的激活, 最终促进炎症细胞因子和 I 型干扰素的产生<sup>[34]</sup>。

## 2 TLR 信号与再生的关系

再生是一个复杂的过程, 需要干细胞或祖细胞、生长因子、细胞因子、炎症因子、血管成分和细胞外基质之间的协调相互作用<sup>[35]</sup>。基于再生的复杂性, 因此需要一个精密而有效的系统来控制这个过程。有证据表明免疫机制在此方面的重要性, 而用于消除感染的先天免疫反应可能也积极参与恢复受损器官的结构和功能完整性<sup>[36]</sup>, 越来越多的研究也表明 TLRs 在再生中发挥作用。例如, 某些 TLRs 的缺乏已被证明会损害肝和肺的再生<sup>[37]</sup>。此外, 在大鼠中枢神经系统(central nervous system, CNS)中, 某些 TLRs 的外周激活诱导细胞(包括神经祖细胞)增殖<sup>[38]</sup>。因此, 利用 TLRs 的调控作用促进器官再生可能是一种潜在的治疗策略。

TLRs 在再生的研究中多以小鼠等哺乳动物为

研究对象, 在其他低等脊椎动物中亦有一定研究, 如 TLR4 在非洲爪蟾(*Xenopus laevis*)蝌蚪尾部再生过程中可能发挥一定作用<sup>[39]</sup>, 而在墨西哥钝口螈(*Ambystoma mexicanum*)附肢再生过程中, TLR 也扮演了一定的角色<sup>[40]</sup>, 但其在墨西哥钝口螈中的研究主要集中在免疫功能方面。其整个再生过程可分为三个不同但有时重叠的阶段<sup>[41]</sup>: 一是炎症和纤维化阶段, 二是再生阶段, 三是重塑阶段。在大多数器官中, 损伤主要影响上皮细胞和内皮细胞, 并触发抗纤维蛋白溶解介质的释放以诱导血凝块形成, 以及促炎介质的释放以引发白细胞浸润。白细胞浸润是第一阶段的主要事件, 至少有两个不同的功能: 一是通过吞噬作用去除死细胞, 二是通过释放激活成纤维细胞的促纤维化介质促进细胞外基质(extracellular matrix, ECM)沉积。在一些器官中, 一部分白细胞也可以分化为纤维细胞以促进 ECM 沉积<sup>[42]</sup>。新合成的细胞外基质提供了机械稳定性, 并作为器官再生的支架。在第二阶段, 巨噬细胞、成纤维细胞和周细胞分泌生长因子, 促进上皮增殖和血管生成, 为新形成的组织提供营养。在最后的第三阶段, ECM 被降解, 在理想情况下正常的器官结构会恢复。

在分子水平上, 大量介质参与了损伤后纤维化和再生信号的调节。最具特征的纤维化信号启动子可能是转化生长因子  $\beta$ (transforming growth factor  $\beta$ , TGF $\beta$ ) 和血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)。TGF $\beta$  主要由巨噬细胞产生, 并通过 Smad 通路发出信号, 促进成纤维细胞活化和胶原蛋白生成<sup>[43]</sup>。PDGF 亚型主要促进肌成纤维细胞的增殖, 从而扩大产生 ECM 的细胞池<sup>[44-45]</sup>。PDGF 和 TGF $\beta$  在纤维发生中的关键作用已在各种器官中通过调节体内生物活性 PDGF 和 TGF $\beta$  的水平得到证实。PDGF 和 TGF $\beta$  的过表达促进肺、肝、肾和胰腺的自发性纤维化<sup>[46-51]</sup>, 而 PDGF 或 TGF $\beta$  的抑制可防止肝和肺纤维化。除了 PDGF 和 TGF $\beta$  外, 许多其他介质如趋化因子、血管紧张素、瘦素、IL-4、IL-6 和 IL-13 在纤维发生中也起着重要作用<sup>[52]</sup>。许多生长因子如肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、转化生长因子  $\alpha$ (TGF $\alpha$ )、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、上皮调节蛋白、双调蛋白等在组织损伤后上调并促进上皮再生。

尽管 TGF $\beta$  和 PDGF 在纤维发生中起着重要作用, 但它们的作用不能解释再生过程中的炎症反应。

而TLRs是调节先天性和适应性免疫反应的受体家族,是伤口愈合反应过程中炎症的重要调节剂,在无菌和非无菌条件下调节再生过程中的炎症反应。

### 2.1 TLR信号与肝脏再生

肝脏具有强大的再生特性,当肝损伤或肝切除发生大量肝实质细胞丢失时肝脏可进行再生。在肝脏再生的启动阶段,肝非实质细胞如Kupffer细胞等产生的几种细胞因子(如TNF- $\alpha$ 和IL-6)起着重要作用;同时NF- $\kappa$ B和STAT3等转录因子也至关重要。而TLR/MyD88信号可导致各种炎症细胞因子(包括TNF- $\alpha$ 和IL-6)的产生,因此TLR/MyD88通路的激活可能有助于肝脏再生。

对野生型小鼠和MyD88缺陷小鼠分别进行部分肝切除术(partial hepatectomy, PH)后,处理组小鼠中与肝细胞复制和肝脏中STAT3磷酸化有关的早期基因表达水平降低,Kupffer细胞中TNF- $\alpha$ 和IL-6的产生量以及NF- $\kappa$ B的激活程度都严重低于正常水平,且肝脏再生受到抑制<sup>[53]</sup>。因此,TLR/MyD88介导的途径在肝再生早期肝细胞复制中十分重要。PH后,NF- $\kappa$ B在非实质肝细胞中通过TLR/MyD88介导的途径被激活,以诱导肝细胞产生IL-6和TNF- $\alpha$ 。对野生型小鼠、TLR5敲除小鼠和TLR5激动剂处理小鼠进行PH后发现,野生型小鼠肝脏TLR5表达显著上调,TLR5敲除小鼠早期肝再生受到抑制,TLR5激动剂的施用则显著促进了PH介导的肝细胞增殖。这表明TLR5信号转导对于PH后的早期肝再生具有正向调节作用<sup>[54]</sup>。而TLR2、TLR4和TLR9对于PH后的NF- $\kappa$ B激活和IL-6产生则并非必需的。但另有研究表明,与对照组相比,TLR4突变小鼠在四氯化碳诱导肝损伤后,其肝再生过程受到抑制,可知TLR4在此过程中也起到了十分重要的作用<sup>[55]</sup>。此外,急慢性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure, ACLF)的特点是短期死亡率高、全身炎症和肝再生失败,TLR4拮抗剂TAK-242与粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF)联合使用在ACLF小鼠模型中可抑制炎症,促进肝再生并防止死亡<sup>[56]</sup>。因此,TLR4在肝再生过程中的作用仍未有定论。而对于TLR3在肝再生中的作用,研究发现PH后TLR3缺陷小鼠较野生型小鼠表现出较早的肝细胞增殖,这表明TLR3在肝脏再生启动中具有抑制作用<sup>[57]</sup>。

### 2.2 TLR信号与肾脏再生

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是指肾排泄

功能突然丧失<sup>[58]</sup>,其同样涉及TLR信号。研究表明,成体肾脏CD133<sup>+</sup>/CD24<sup>+</sup>祖细胞(ARPC)可以参与肾脏修复过程,其表达的TLR2可充当损伤传感器并激活损伤恢复机制<sup>[59]</sup>。此外,炎症的消退是受损肾小管细胞快速再生所必需的,而TLR的激活也与上皮修复有关。IL-22缺乏或IL-22阻断会损害小鼠AKI缺血后肾小管的恢复。而IL-22主要由间质单核细胞,如树突状细胞和巨噬细胞分泌,IL-22受体则仅由肾小管上皮细胞表达。在愈合阶段消耗产生IL-22的细胞会损害上皮恢复,但给小鼠注射IL-22后,再生过程仍可进行。体外研究发现坏死的肾小管细胞和氧化应激可激活TLR4从而诱导IL-22的表达。尽管在损伤早期阻断TLR4可预防肾小管坏死和AKI,但在愈合阶段阻断TLR4会抑制IL-22的产生并损害肾脏再生,表明坏死细胞衍生的TLR4激动剂可激活肾内单核细胞分泌IL-22,从而加速AKI的肾小管再生和恢复<sup>[60]</sup>。

### 2.3 TLR信号与骨骼肌再生

Duchenne肌营养不良症(Duchenne muscular dystrophy, DMD)是由肌营养不良蛋白的缺陷引起的<sup>[61]</sup>,肌营养不良蛋白是一种细胞骨架蛋白,它既可稳定肌膜,又可介导骨骼肌中的信号转导。肌营养不良蛋白缺乏的肌纤维会经历慢性肌肉损伤。在疾病进展的早期阶段,肌肉纤维的再生抵消了损伤。然而,这种再生能力随后会丧失,导致进行性肌肉无力和间质纤维化的发展。而骨骼肌再生依赖于卫星细胞的存在,卫星细胞位于肌膜和基底层之间,处于相对休眠的代谢状态。骨骼肌受伤后,卫星细胞被激活并经历几轮细胞分裂,然后分化为成肌细胞,最终与受伤的肌纤维融合以完成再生。

通过生成卫星细胞特异性诱导型MyD88敲除mdx小鼠(DMD小鼠模型),对MyD88在mdx小鼠营养不良肌肉中调节卫星细胞存活、增殖及其再生潜力的作用和潜在机制进行研究,发现卫星细胞中MyD88的缺失减弱了mdx小鼠骨骼肌的收缩能力,导致mdx小鼠的肌肉质量和力量降低,并加剧了mdx小鼠的骨骼肌组织病理学变化,抑制了mdx小鼠的肌纤维再生,减少了mdx小鼠的卫星细胞数量及其与受损肌纤维的融合,且加速了纤维化组织的累积<sup>[62]</sup>。因此,MyD88介导的卫星细胞信号对于mdx小鼠营养不良肌肉损伤肌纤维的再生至关重要。

### 2.4 TLR信号与神经再生

视神经损伤后,成熟的视网膜神经节细胞(reti-

nal ganglion cell, RGC)通常无法再生轴突并会发生细胞凋亡。然而,当暴露于炎症刺激时,RGC会切换到活跃的再生状态,这使这些神经元能够在损伤中幸存下来,并通过受损的视神经再生轴突。通过在玻璃体内注射TLR2激动剂Pam<sub>3</sub>Cys导致晶状体损伤(lens injury, LI)从而诱导视网膜胶质细胞中睫状神经营养因子和胶质纤维酸性蛋白表达的上调,同时激活RGC中的JAK/STAT3通路。其后发现RGCs转入再生状态,表现为GAP43表达的显著上调和培养中RGCs的神经突生长增加。体内重复玻璃体内Pam<sub>3</sub>Cys应用可诱导神经保护作用,并在受损视神经中引起比LI后更强的轴突再生。这表明TLR2信号在此过程中可能具有一定作用<sup>[63]</sup>。另有研究表明,SARM1通过NF- $\kappa$ B信号促进神经炎症并抑制脊髓损伤后的神经再生<sup>[64]</sup>。因此,炎症反应对于不同神经损伤模型的影响可能存在很大差异。

### 2.5 TLR信号与心脏再生

冠状动脉阻塞引起的心肌梗死(myocardial infarction, MI)可能导致心律失常、心肌重塑和心力衰竭(heart failure, HF)。研究表明,心肌梗死通常伴有缺氧、心肌细胞凋亡和死亡。在心脏中,表达最高的TLR是TLR4、TLR2、TLR3和TLR5<sup>[65]</sup>,其中TLR4和TLR2在心肌损伤的背景下研究最多。在急性心肌梗死患者的循环白细胞中,TLR4激活增强,TLR4信号下游促炎介质表达量增加<sup>[66]</sup>,且此结果与HF的发展相关<sup>[67]</sup>。而在循环单核细胞中,TLR2也有类似发现<sup>[68]</sup>。在缺血再灌注MI模型中,持续的TLR介导的信号转导通常会促进细胞凋亡、炎症、间质纤维化、氧化应激和白细胞募集,表明MI后由TLR4和TLR2触发适应性不良反应。而在TLR4<sup>[69]</sup>和TLR2<sup>[70]</sup>基因缺失小鼠中,缺血再灌注后梗死面积减小。对小鼠使用特异性TLR4拮抗剂eritoran<sup>[71]</sup>或抗TLR2抗体<sup>[72]</sup>进行预处理,也可减小缺血再灌注后的梗死面积。这表明TLR4和TLR2在一定程度上会抑制心脏的修复与再生。此后又有研究表明,TLR9在急性心肌缺血期间介导伤口愈合、细胞凋亡和血管生成,对于心肌梗死后的组织修复至关重要<sup>[73]</sup>。

此外,斑马鱼在心脏损伤后表现出显著的再生能力,是研究心脏再生常用的模式生物。而另一种有着相似生活环境、相似生理条件和解剖结构的淡水硬骨鱼青鳞(*Oryzias latipes*),在心脏损伤后缺乏新血管形成和心肌细胞(cardiomyocyte, CM)增殖,并表

现出过度纤维化和未消退的疤痕<sup>[74]</sup>。在一项关于这2种鱼类心脏损伤后的转录组分析研究中发现<sup>[75]</sup>,与斑马鱼相比,心脏损伤后青鳞心脏的急性炎症和免疫反应减弱,巨噬细胞的募集延迟且减少。斑马鱼巨噬细胞募集延迟则会影响新血管形成、中性粒细胞清除、CM增殖和疤痕消退。而向青鳞体内注射TLR激动剂Poly(I:C)则可促进巨噬细胞募集、新血管形成、CM增殖和疤痕消退,这表明TLR信号的激活对于心脏再生起到一定的促进作用。

### 3 结语

TLR信号通过将先天免疫与适应性免疫联系起来,从而在宿主防御中发挥重要作用。TLR识别PAMP和DAMP,然后通过接头蛋白发挥作用,诱导后续炎症反应等,在再生中起到十分重要的作用。其作为一类先天免疫系统的模式识别受体,打破了以往对于先天性免疫缺乏特异性识别的看法,且对于随后的适应性免疫具有一定的指导作用。各项研究表明TLR与组织器官再生之间的关系十分复杂,且研究多以哺乳动物为对象,尤以小鼠为甚。TLR信号在肝脏、肾脏、骨骼肌、神经和心脏再生中都发挥了重要作用,但另有研究表明TLR对不同器官系统的损伤和伤口愈合会产生相反的作用,例如TLR4在肺和肠中一定程度上可发挥细胞保护作用并减少组织损伤<sup>[76-77]</sup>,但在肝和心脏等器官中则具有促炎作用<sup>[69,78]</sup>,原因可能是在某些器官中与再生修复相关的通路已经被充分激活,而TLR通路的激活不会再发挥额外作用,但TLR通路同时作为其他器官中与此过程相关的关键通路,其缺失则会导致炎症细胞募集减少,从而影响再生过程。有证据表明,再生和肿瘤发生之间的细胞过程和基因表达谱有许多相似之处<sup>[79]</sup>,关键问题是生物如何控制正常的再生过程而不向癌变过渡,而TLR信号通路可能就是这二者之间的平衡器。

TLR信号对再生的影响牵扯众多细胞因子的相互协调,但其在哺乳动物再生中的作用仍未有十分明确的定论,且在其他种类动物中所扮演的角色尚待研究,以形成其对再生的调控作用的广泛认知,从而将其与生物再生更好地联系起来,为人类再生医学提供强有力的理论支撑。

### 参考文献 (References)

- [1] RATCLIFF M J. Experimentation, communication and patron-

- age: a perspective on René-Antoine Ferchault de Réaumur (1683-1757) [J]. *Biol Cell*, 2005, 97(4): 231-3.
- [2] MUNEOKA K, DAWSON L A. Evolution of epimorphosis in mammals [J]. *J Exp Zool B Mol Dev Evol*, 2021, 336(2): 165-79.
- [3] AGATA K, SAITO Y, NAKAJIMA E. Unifying principles of regeneration I: epimorphosis versus morphallaxis [J]. *Dev Growth Differ*, 2007, 49(2): 73-8.
- [4] BROCKES J P. Amphibian limb regeneration: rebuilding a complex structure [J]. *Science*, 1997, 276(5309): 81-7.
- [5] OISHI Y, MANABE I. Macrophages in inflammation, repair and regeneration [J]. *Int Immunol*, 2018, 30(11): 511-28.
- [6] O'NEILL L A, GOLENBOCK D, BOWIE A G. The history of Toll-like receptors-redefining innate immunity [J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(6): 453-60.
- [7] HABIB R. Multifaceted roles of Toll-like receptors in acute kidney injury [J]. *Heliyon*, 2021, 7(3): e06441.
- [8] JANEWAY C A JR, MEDZHITOV R. Innate immune recognition [J]. *Annu Rev Immunol*, 2002, 20: 197-216.
- [9] BEHZADI P, GARCÍA-PERDOMO H A, KARPIŃSKI T M. Toll-like receptors: general molecular and structural biology [J]. *J Immunol Res*, 2021, 2021: 9914854.
- [10] NISHIMOTO S, FUKUDA D, SATA M. Emerging roles of Toll-like receptor 9 in cardiometabolic disorders [J]. *Inflamm Regen*, 2020, 40: 18.
- [11] SAMEER A S, NISSAR S. Toll-like receptors (TLRs): structure, functions, signaling, and role of their polymorphisms in colorectal cancer susceptibility [J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1157023.
- [12] CIESIELSKA A, MATYJEK M, KWIATKOWSKA K. TLR4 and CD14 trafficking and its influence on LPS-induced pro-inflammatory signaling [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2021, 78(4): 1233-61.
- [13] CHEN J, QIAO Y, CHEN G, et al. Salmonella flagella confer anti-tumor immunological effect via activating flagellin/TLR5 signalling within tumor microenvironment [J]. *Acta Pharm Sin B*, 2021, 11(10): 3165-77.
- [14] FORE F, BUDIPRANAMA M, DESTIAWAN R A. TLR10 and its role in immunity [J]. *Handb Exp Pharmacol*, 2022, 276: 161-74.
- [15] BLASIUS A L, BEUTLER B. Intracellular Toll-like receptors [J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 305-15.
- [16] CHEN Y, LIN J, ZHAO Y, et al. Toll-like receptor 3 (TLR3) regulation mechanisms and roles in antiviral innate immune responses [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2021, 22(8): 609-32.
- [17] SABER M M, MONIR N, AWAD A S, et al. TLR9: a friend or a foe [J]. *Life Sci*, 2022, 307: 120874.
- [18] EL-ZAYAT S R, SIBAI H, MANNAA F A. Toll-like receptors activation, signaling, and targeting: an overview [J]. *Bull Natl Res Cent*, 2019, 43: 187.
- [19] 许晴, 吴晨曦, 李义军, 等. Toll样受体信号通路在两栖类中的研究进展[J]. *野生动物学报(XU Q, WU C W, LI Y J, et al. Advances in Toll-like receptor signaling pathways in amphibians [J]. Chinese Journal of Wildlife)*, 2021, 42(2): 575-84.
- [20] JANG J H, KIM H, CHO J H. Molecular cloning and functional characterization of TRAF6 and TAK1 in rainbow trout, *Oncorhynchus mykiss* [J]. *Fish Shellfish Immunol*, 2019, 84: 927-36.
- [21] KAWAI T, ADACHI O, OGAWA T, et al. Unresponsiveness of MyD88-deficient mice to endotoxin [J]. *Immunity*, 1999, 11(1): 115-22.
- [22] KAWAI T, TAKEUCHI O, FUJITA T, et al. Lipopolysaccharide stimulates the MyD88-independent pathway and results in activation of IFN-regulatory factor 3 and the expression of a subset of lipopolysaccharide-inducible genes [J]. *J Immunol*, 2001, 167(10): 5887-94.
- [23] HOEBE K, DU X, GEORGEL P, et al. Identification of Lps2 as a key transducer of MyD88-independent TIR signalling [J]. *Nature*, 2003, 424(6950): 743-8.
- [24] YAMAMOTO M, SATO S, HEMMI H, et al. Role of adaptor TRIF in the MyD88-independent Toll-like receptor signaling pathway [J]. *Science*, 2003, 301(5633): 640-3.
- [25] WEI B, CUI Y, HUANG Y, et al. Tom70 mediates Sendai virus-induced apoptosis on mitochondria [J]. *J Virol*, 2015, 89(7): 3804-18.
- [26] MCWHIRTER S M, FITZGERALD K A, ROSAINS J, et al. IFN-regulatory factor 3-dependent gene expression is defective in Tbk1-deficient mouse embryonic fibroblasts [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(1): 233-8.
- [27] HEMMI H, TAKEUCHI O, SATO S, et al. The roles of two I $\kappa$ B kinase-related kinases in lipopolysaccharide and double stranded RNA signaling and viral infection [J]. *J Exp Med*, 2004, 199(12): 1641-50.
- [28] PERRY A K, CHOW E K, GOODNOUGH J B, et al. Differential requirement for TANK-binding kinase-1 in type I interferon responses to Toll-like receptor activation and viral infection [J]. *J Exp Med*, 2004, 199(12): 1651-8.
- [29] MAHITA J, SOWDHAMINI R. Integrative modelling of TIR domain-containing adaptor molecule inducing interferon- $\beta$  (TRIF) provides insights into its autoinhibited state [J]. *Biol Direct*, 2017, 12(1): 9.
- [30] KAISER W J, OFFERMANN M K. Apoptosis induced by the toll-like receptor adaptor TRIF is dependent on its receptor interacting protein homotypic interaction motif [J]. *J Immunol*, 2005, 174(8): 4942-52.
- [31] CUSSON-HERMANCE N, KHURANA S, LEE T H, et al. Rip1 mediates the Trif-dependent Toll-like receptor 3- and 4-induced NF- $\kappa$ B activation but does not contribute to interferon regulatory factor 3 activation [J]. *J Biol Chem*, 2005, 280(44): 36560-6.
- [32] AKIRA S, UEMATSU S, TAKEUCHI O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. *Cell*, 2006, 124(4): 783-801.
- [33] KAWAI T, AKIRA S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-84.
- [34] LIU X, ZHAN Z, LI D, et al. Intracellular MHC class II molecules promote TLR-triggered innate immune responses by maintaining activation of the kinase Btk [J]. *Nat Immunol*, 2011, 12(5): 416-24.
- [35] DAPONTE V, TYLZANOWSKI P, FORLINO A. Appendage regeneration in vertebrates: what makes this possible [J]? *Cells*, 2021, 10(2): 242.
- [36] FRANTZ S, VINCENT K A, FERON O, et al. Innate immunity and angiogenesis [J]. *Circ Res*, 2005, 96(1): 15-26.
- [37] CAMPBELL J S, RIEHLE K J, BROOLING J T, et al. Pro-inflammatory cytokine production in liver regeneration is Myd88-



- dependent, but independent of Cd14, Tlr2, and Tlr4 [J]. *J Immunol*, 2006, 176(4): 2522-8.
- [38] 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): 991-7.
- [39] CHAPMAN P A, GILBERT C B, DEVINE T J, et al. Manipulating the microbiome alters regenerative outcomes in *Xenopus laevis* tadpoles via lipopolysaccharide signalling [J]. *Wound Repair Regen*, 2022, 30(6): 636-51.
- [40] DEBUQUE R J, NOWOSHILOW S, CHAN K E, et al. Distinct TLR signaling in the salamander response to tissue damage [J]. *Dev Dyn*, 2022, 251(6): 988-1003.
- [41] GURTNER G C, WERNER S, BARRANDON Y, et al. Wound repair and regeneration [J]. *Nature*, 2008, 453(7193): 314-21.
- [42] BUCALA R, SPIEGEL L A, CHESNEY J, et al. Circulating fibrocytes define a new leukocyte subpopulation that mediates tissue repair [J]. *Mol Med*, 1994, 1(1): 71-81.
- [43] TZAVLAKI K, MOUSTAKAS A. TGF- $\beta$  signaling [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(3): 487.
- [44] BONNER J C. Regulation of PDGF and its receptors in fibrotic diseases [J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2004, 15(4): 255-73.
- [45] KLINKHAMMER B M, FLOEGE J, BOOR P. PDGF in organ fibrosis [J]. *Mol Aspects Med*, 2018, 62: 44-62.
- [46] LEE J H, MASSAGUÉ J. TGF- $\beta$  in developmental and fibrogenic EMTs [J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 136-45.
- [47] MA T T, MENG X M. TGF- $\beta$ /Smad and renal fibrosis [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1165: 347-64.
- [48] YOSHIDA M, SAKUMA J, HAYASHI S, et al. A histologically distinctive interstitial pneumonia induced by overexpression of the interleukin 6, transforming growth factor beta 1, or platelet-derived growth factor B gene [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1995, 92(21): 9570-4.
- [49] CAMPBELL J S, HUGHES S D, GILBERTSON D G, et al. Platelet-derived growth factor C induces liver fibrosis, steatosis, and hepatocellular carcinoma [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(9): 3389-94.
- [50] CZOCHRA P, KLOPCIC B, MEYER E, et al. Liver fibrosis induced by hepatic overexpression of PDGF-B in transgenic mice [J]. *J Hepatol*, 2006, 45(3): 419-28.
- [51] THIERINGER F, MAASS T, CZOCHRA P, et al. Spontaneous hepatic fibrosis in transgenic mice overexpressing PDGF-A [J]. *Gene*, 2008, 423(1): 23-8.
- [52] WYNN T A. Cellular and molecular mechanisms of fibrosis [J]. *J Pathol*, 2008, 214(2): 199-210.
- [53] SEKI E, TSUTSUI H, IIMURO Y, et al. Contribution of Toll-like receptor/myeloid differentiation factor 88 signaling to murine liver regeneration [J]. *Hepatology*, 2005, 41(3): 443-50.
- [54] ZHANG W, WANG L, SUN X H, et al. Toll-like receptor 5-mediated signaling enhances liver regeneration in mice [J]. *Mil Med Res*, 2021, 8(1): 16.
- [55] SU G L, WANG S C, AMINLARI A, et al. Impaired hepatocyte regeneration in toll-like receptor 4 mutant mice [J]. *Dig Dis Sci*, 2004, 49(5): 843-9.
- [56] ENGELMANN C, HABTESION A, HASSAN M, et al. Combination of G-CSF and a TLR4 inhibitor reduce inflammation and promote regeneration in a mouse model of ACLF [J]. *J Hepatol*, 2022, 77(5): 1325-38.
- [57] ZORDE-KHVALEVSKY E, ABRAMOVITCH R, BARASH H, et al. Toll-like receptor 3 signaling attenuates liver regeneration [J]. *Hepatology*, 2009, 50(1): 198-206.
- [58] KELLUM J A, ROMAGNANI P, ASHUNTANTANG G, et al. Acute kidney injury [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7(1): 52.
- [59] SALLUSTIO F, CURCI C, ALOISI A, et al. Inhibin-A and decorin secreted by human adult renal stem/progenitor cells through the TLR2 engagement induce renal tubular cell regeneration [J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 8225.
- [60] KULKARNI O P, HARTTER I, MULAY S R, et al. Toll-like receptor 4-induced IL-22 accelerates kidney regeneration [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2014, 25(5): 978-89.
- [61] DE PAEPE B. Progressive skeletal muscle atrophy in muscular dystrophies: a role for Toll-like receptor-signaling in disease pathogenesis [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(12): 4440.
- [62] GALLOT Y S, STRAUGHN A R, BOHNERT K R, et al. MyD88 is required for satellite cell-mediated myofiber regeneration in dystrophin-deficient mdx mice [J]. *Hum Mol Genet*, 2018, 27(19): 3449-63.
- [63] HAUKE T G, LEIBINGER M, MÜLLER A, et al. Stimulation of axon regeneration in the mature optic nerve by intravitreal application of the toll-like receptor 2 agonist Pam3Cys [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2010, 51(1): 459-64.
- [64] LIU H, ZHANG J, XU X, et al. SARM1 promotes neuroinflammation and inhibits neural regeneration after spinal cord injury through NF- $\kappa$ B signaling [J]. *Theranostics*, 2021, 11(9): 4187-206.
- [65] MANN D L. The emerging role of innate immunity in the heart and vascular system: for whom the cell tolls [J]. *Circ Res*, 2011, 108(9): 1133-45.
- [66] METHE H, KIM J O, KOFLER S, et al. Expansion of circulating Toll-like receptor 4-positive monocytes in patients with acute coronary syndrome [J]. *Circulation*, 2005, 111(20): 2654-61.
- [67] SATOH M, SHIMODA Y, MAESAWA C, et al. Activated toll-like receptor 4 in monocytes is associated with heart failure after acute myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2006, 109(2): 226-34.
- [68] SELEJAN S, PÖSS J, WALTER F, et al. Ischaemia-induced up-regulation of Toll-like receptor 2 in circulating monocytes in cardiogenic shock [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(9): 1085-94.
- [69] 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): 784-9.
- [70] FAVRE J, MUSEPPE P, DOUIN-ECHINARD V, et al. Toll-like receptors 2-deficient mice are protected against postischemic coronary endothelial dysfunction [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(5): 1064-71.
- [71] SHIMAMOTO A, CHONG A J, YADA M, et al. Inhibition of Toll-like receptor 4 with eritoran attenuates myocardial ischemia-reperfusion injury [J]. *Circulation*, 2006, 114(1 Suppl): I270-4.
- [72] ARSLAN F, SMEETS M B, O'NEILL L A, et al. Myocardial ischemia/reperfusion injury is mediated by leukocytic Toll-like receptor-2 and reduced by systemic administration of a novel anti-Toll-like receptor-2 antibody [J]. *Circulation*, 2010, 121(1): 80-90.
- [73] LIU F Y, FAN D, YANG Z, et al. TLR9 is essential for HMGB1-mediated post-myocardial infarction tissue repair through affect-

- ing apoptosis, cardiac healing, and angiogenesis [J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(7): 480.
- [74] ITO K, MORIOKA M, KIMURA S, et al. Differential reparative phenotypes between zebrafish and medaka after cardiac injury [J]. *Dev Dyn*, 2014, 243(9): 1106-15.
- [75] LAI S L, MARÍN-JUEZ R, MOURA P L, et al. Reciprocal analyses in zebrafish and medaka reveal that harnessing the immune response promotes cardiac regeneration [J]. *eLife*, 2017, 6: e25605.
- [76] 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): 1173-9.
- [77] RAKOFF-NAHOUM S, PAGLINO J, ESLAMI-VARZANEH F, et al. Recognition of commensal microflora by Toll-like receptors is required for intestinal homeostasis [J]. *Cell*, 2004, 118(2): 229-41.
- [78] TSUNG A, SAHAI R, TANAKA H, et al. The nuclear factor HMGB1 mediates hepatic injury after murine liver ischemia-reperfusion [J]. *J Exp Med*, 2005, 201(7): 1135-43.
- [79] CHARNI M, ALONI-GRINSTEIN R, MOLCHADSKY A, et al. p53 on the crossroad between regeneration and cancer [J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(1): 8-14.

---

## 勘误声明

2022年44卷第2期,题为《氯化钴诱导低氧与气体低氧对大鼠原代肺动脉平滑肌细胞增殖作用的比较研究》,作者为胡月迪、朱洁、张璐、王小乐、童佳兵、成伟业、李泽庚一文中所有的“mmol/L”都改为“ $\mu\text{mol/L}$ ”; 1.3.1中的“100 mL”改为“100  $\mu\text{L}$ ”,“150 mL”改为“150  $\mu\text{L}$ ”; 1.3.2中的“10 mL”改为“10  $\mu\text{L}$ ”; 1.3.3中的“400 mL/孔”改为“400  $\mu\text{L}$ /孔”; 1.4中的“转移”改为“转膜”,“1:1 000”改为“1:2 000”。

2023年45卷第7期,目次中的“钟倩 戚仁莉 赵璐 魏景宽”改为“李木子 张豫川 阿依木古丽·阿不都热依木 孙娜”。