

Toll 样受体在慢性阻塞性肺疾病发病机制中的作用

戴梦缘 费广鹤

【摘要】 慢性阻塞性肺疾病(COPD)是一种以气道炎症为主要标志的慢性呼吸系统疾病。而COPD气道炎症的启动、激发和炎性信号级联放大机制尚不甚明了。近年来研究表明模式识别受体(PRRs)在COPD慢性炎症的启动和维持过程中扮演着重要角色。其中,尤以Toll样受体(TLRs)与COPD发病关系最为密切。吸烟、有害气体、微生物及损伤相关分子模式(DAMPs)与TLRs相互作用,通过NF- κ B信号转导通路完成跨膜信号转导,最终调节炎症基因的转录和翻译,产生大量炎症介质并趋化大量炎症细胞参与气道炎症反应的启动及维持。本文结合近年来国内外的最新相关研究成果,对TLRs及下游信号转导通路在COPD发病机制中的重要作用综述如下。

【关键词】 肺疾病,慢性阻塞性; Toll样受体; 信号传导; 气道炎症

Mechanisms of role of Toll-like receptors in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease Dai Mengyuan, Fei Guanghe. Department of Respiratory Medicine, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, China

Corresponding author: Fei Guanghe, Email: guanghefei@126.com

【Abstract】 Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is one of chronic respiratory disease characterized by airway inflammation. However, the mechanism of the initiation and trigger and cascade of inflammation responses is still not clear. In recent years, pattern recognition receptors (PRRs), especially Toll-like receptors (TLRs) are thought as key players in the initiation and sustaining of inflammatory responses in patients with COPD. TLRs interact with cigarette smoke (CS), noxious gases, pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and damage associate molecular patterns (DAMPs) that are released in response to cell injury. Transmembrane signal transduction through NF- κ B pathway leads to persistent airway inflammation via transcription and translation of inflammatory genes, formation and release of pro-inflammatory cytokines and chemokines as well as neutrophils with other inflammatory active cells recruited. Combining the domestic and foreign research results, this review will explore TLR and molecular signaling pathway and their potential roles in COPD.

【Key words】 Pulmonary disease, chronic obstructive; Toll-like receptors; Signal transduction; Airway inflammation

慢性阻塞性肺疾病(COPD)居全球死亡原因第四位,给医疗保健、经济和社会带来了严重的负担^[1]。我国流行病学调查显示,40岁以上成年人的COPD患病率为8.2%,其中男性为12.4%,女性为5.1%^[2]。但COPD确切的病因尚不明了。目前认为与肺部对香烟烟雾等有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关,最终引起支气管及肺部慢性炎症反应,肺内氧化应激反应及蛋白酶-抗蛋白酶失衡。但有害气体、颗粒是如何启动气道和肺内慢性非特异性炎症反应以及气道慢性炎症为何持续存在,都与固有免疫密切相关。固有免疫反应的启动和维持依

赖于模式识别受体(PRRs)家族,研究发现PRRs家族中的Toll样受体(TLRs)与COPD关系最为密切。

Hansel等^[3]认为,吸烟是COPD发病的独立危险因素,细菌及病毒感染是COPD急性加重的重要原因。大气中有害颗粒、病原微生物与包括TLR在内的模式识别受体家族结合后,启动下游一系列信号转导通路,激活炎症基因的转录和翻译,合成和释放炎性介质和细胞因子,并趋化中性粒细胞、巨噬细胞、T淋巴细胞等炎症细胞,引起气道和肺内的异常炎症反应和蛋白酶分解、氧化应激的过程,最终引起肺损伤,并参与其纤维化和修复的过程。抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC)作为固有免疫的重要组成部分,可在炎症部位大量募集

并通过 MHCII 分子和共刺激因子向 T 细胞递呈抗原, 启动 T 细胞免疫应答反应^[4]。

一、PRRs

PRRs 非克隆性表达在气道上皮细胞、中性粒细胞、肺泡巨噬细胞、CD8⁺T 细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC) 等细胞表面, 是一类可识别一种或多种病原相关分子模式的高度保守序列^[5], 包括 TLRs, 核苷酸结合寡聚结构域(nucleotide binding oligomerization domain, NOD) 蛋白家族 (nod-like receptor, NLR), 维甲酸诱导基因蛋白- I (retinoid acid inducible gene- I, RIG- I) 样受体 (RIG- I like receptors, RLRs) 和胞质 DNA 传感器等^[6]。PRRs 是泛特异性识别的分子基础, 能与病原微生物、大颗粒及细胞损伤相关分子相互识别并介导快速的生物学反应^[5]。目前研究发现 PRRs 家族中的 TLRs 与 COPD 关系最密切。

二、TLR

TLR 家族因其胞外段与一种果蝇蛋白 Toll 同源而得名, 目前已确认的有 10 个成员, 分布于细胞膜 (TLR1, 2, 4, 5, 6, 10) 或溶酶体膜 (TLR3, 7, 8, 9) 表面^[7]。TLRs 结构上包括胞外区富含亮氨酸的重复序列 (leucine-rich repeat, LRR), 富含半胱氨酸的功能区及胞内与 Toll 及 IL-1R 同源的 TIR 结构域 (Toll/IL-1 receptor homologous region, TIR)。其中, TLRs 胞外段可识别来源于病原微生物鞭毛、脂多糖、DNA 片段等的高度保守的结构基序, 胞浆区末端是其与信号传导有关的功能域, 可通过依赖 MyD98 或非依赖 MyD98 的信号转导通路将非特异性的刺激信号跨膜传递至细胞核, 调节炎症基因的表达^[5]。

三、TLR 的信号转导通路

TLR4 可以通过依赖 MYD98 或非依赖 MYD98 的途径完成信号转导。TLR3 仅能通过非依赖 MYD98 的途径, 其他所有的 TLR 均可通过 MYD98 依赖性途径完成信号转导^[8]。在依赖 MYD88 通路中, MYD88 通过相同的 TIR 结构域与 TLR 胞内区域结合并相互作用, 在 MYD88 样适配蛋白 (TIR associated protein, TIRAP/MyD88 adaptor like, MAL) 辅助下, 依次激活白细胞介素-1 受体相关激酶-4 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK-4) 和白细胞介素-1 受体相关激酶-1 (interleukin-1 receptor-associated kinase 4, IRAK-1)^[9], 活化的 IRAK1 与 TNF 受体相关因子 6 (TNF

receptor-associated factor 6, TRAF6) 相互作用, 随后由 TRAF6 激活转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)-活化激酶 (TGF-activated kinase 1, TAK1) 和促蛋白酶激酶 6 (mitogen-activated protein kinase kinase 6, MKK6)。活化的 TAK1 激活 NF- κ B 抑制物激酶 (inhibitor of nuclear factor Kappa-B kinase, I κ K) 复合物, 使 I κ B 蛋白的 N 端丝氨酸磷酸化, 再通过泛素化途径降解。最终 NF- κ B 得以释放并移位至细胞核, 组蛋白脱乙酰化^[10], 炎症反应调节基因转录、翻译并表达产生大量促炎及抗炎产物。TAK1 还可以激活 MAP 激酶途径, 活化转录因子 (activator protein-1, AP-1), 调节细胞因子基因的转录。另外还有一条不依赖于 MYD88 的通路, 信号接头蛋白分子为包含 TIR 结构域的 IFN 诱导连接蛋白 (TIR domain-containing adaptor- inducing IFN, TRIF), 藉由干扰素 TIR 结构域衔接蛋白磷酸化 IFN 调节因子-3 (interferon regulatory factor 3, IRF-3) 及 NF- κ B 途径, 启动并调控转录水平^[11-12]。需要指出的是, 不依赖于 MYD88 的通路迟发性激活, 但会产生更多的炎性细胞因子^[13]。

四、TLR 在 COPD 发病中的作用

烟雾是一种复杂的混合物, 人体短时间暴露于烟雾中, 通过咳嗽反射、黏液纤毛系统、气道上皮细胞及其紧密连接、气道表面被覆的防御素等糖肽类物质、氧自由基、纤维蛋白溶解系统、肺泡表面活性物质等维持气道的完整性, 阻止有害气体或颗粒的“入侵”^[14]。当机体长期暴露于有害气体、颗粒时, 上述防御机制就会受损, 通过有害气体、颗粒的直接损伤以及局部低灌注, 缺氧、高碳酸血症、酸中毒、氧化应激等共同介导了正常细胞的损伤和 (或) 凋亡, 释放出损伤相关分子模式 (dangerous associated molecular patterns, DAMPs)^[15-16]。已有大量在体及离体实验证实^[17-20], 烟雾诱导气道及肺内 IL-6、IL-8、 β -防御素 2、MUC5AC 等炎性产物的合成及释放, 中性粒细胞、pDC、单核细胞、巨噬细胞趋化以及外周血中性粒细胞大量释放的过程均依赖于 TLR。体外培养细胞通过 TLR 拮抗剂处理后再接烟雾提取物刺激, 固有免疫的启动过程明显抑制。因此目前有学者认为, COPD 患者肺内及全身的固有免疫反应是由有害气体或颗粒的组分或 DAMPs 与 TLR 相互作用启动的。TLR 与相应配体作用后, 即完成跨膜信号转导, 通过依赖于

MYD88 的 NF- κ B 通路调控炎症基因的转录翻译和表达, 产生和释放 IL-6、IL-8、COX-2、PGE2 等细胞因子及基质金属蛋白酶、抑瘤素 M 等多种蛋白酶。产生的炎性产物不仅可以直接损伤细胞、破坏细胞外基质, 还可作为内源性配体与中性粒细胞^[20]、NK 细胞^[21]等表面的相应受体结合, 进一步合成并释放大量的炎症介质并募集炎症细胞, 形成一个正反馈循环, 最终炎症反应级联放大并持续存在。

五、展望

COPD 是以中性粒细胞、巨噬细胞、CD8⁺T 淋巴细胞浸润为主的以气道慢性炎症为特征的全身性疾病。既往关于 COPD 的研究往往强调固有免疫特征性的炎性细胞、炎性介质、细胞因子或各种酶在疾病发展中的作用, 而固有免疫网络作为一个整体是如何启动并参与 COPD 的发病目前尚未明确。近年来, 国内外关于 COPD 与固有免疫相关性的研究增多, 一些研究已经证实, COPD 固有免疫系统的启动和维持依赖于 TLR 受体的活化, 及受体下游 NF- κ B 等信号转导途径的完整性。由此我们提出假设, 通过靶向调控 TLR 受体的活化, 调节下游信号转导通路的激活, 限制炎症基因过度表达, 能够减少炎性介质的产生和释放, 终止持续性炎症反应, 为 COPD 的治疗提供了一个崭新的途径。

参 考 文 献

- [1] Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (revised 2011)[EB/OL]. <http://www.goldcopd.org/guidelines-pocket-guide-to-COPD-diagnosis.html>.
- [2] Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007, 176(8): 753-760.
- [3] Hansel TT, Barnes PJ. New drugs for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease[J]. *Lancet*, 2009, 374(9691): 744-755.
- [4] Opitz B, van Laak V, Eitel J, et al. Innate immune recognition in infectious and noninfectious diseases of the lung[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(12): 1294-1309.
- [5] 田志刚. 固有免疫[M]//何维. 医学免疫学. 北京: 人民卫生出版社, 2006: 143-147.
- [6] Kumar H, Kawai T, Akira S. Pathogen recognition in the innate immune response[J]. *Biochem J*, 2009, 420: 1-16.
- [7] Rohmann K, Tschernig T, Pabst R, et al. Innate immunity in the human lung: pathogen recognition and lung disease[J]. *Cell Tissue Res*, 2011, 343(1): 167-174.
- [8] 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): 743-748.
- [9] Song KW, Talamas FX, Suttman RT, et al. The kinase activities of interleukin-1 receptor associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells[J]. *Mol Immunol*, 2009, 46(7): 1458-1466.
- [10] Yang S R, Chida AS, Bauter MR, et al. Cigarette smoke induces proinflammatory cytokine release by activation of NF- κ B and posttranslational modifications of histone deacetylase in macrophages[J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2006, 291(1): 46-57.
- [11] Li H, Jin M, Lv T, et al. Mechanism of focal cerebral ischemic tolerance in rats with ischemic preconditioning involves MyD88- and TRIF-dependent pathways[J]. *Exp Ther Med*, 2013, 6(6): 1375.
- [12] 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): 640-643.
- [13] Doz E, Noulin N, Boichot E, et al. Cigarette smoke-induced pulmonary inflammation is TLR4/MyD88 and IL-1R1/MyD88 signaling dependent[J]. *J Immunol*, 2008, 180(2): 1169-1178.
- [14] Karimi K, Sarir H, Mortaz E, et al. Toll-like receptor-4 mediates cigarette smoke-induced cytokine production by human macrophages[J]. *Respir Res*, 2006, 7: 66.
- [15] Maes T, Bracke KR, Vermaelen KY, et al. Murine TLR4 is implicated in cigarette smoke-induced pulmonary inflammation[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2006, 141(4): 354-368.
- [16] Castro SM, Chakraborty K, Guerrero-Plata A. Cigarette smoke suppresses TLR-7 stimulation in response to virus infection in plasmacytoid dendritic cells[J]. *Toxicol In Vitro*, 2011, 25(5): 1106-1113.
- [17] Pace E, Ferraro M, Giarratano A, et al. TLR4 up-regulation and reduced Foxp3 expression in mechanically ventilated smokers with obstructive chronic bronchitis[J]. *COPD*, 2013, 10(2): 147-155.
- [18] Nadigel J, Audusseau S, Baglolle CJ, et al. IL-8 production in response to cigarette smoke is decreased in epithelial cells from COPD patients[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(5): 596-602.
- [19] Pace E, Giarratano A, Ferraro M, et al. TLR4 upregulation underpins airway neutrophilia in smokers with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure[J]. *Hum Immunol*, 2011, 72(1): 54-62.
- [20] Baines KJ, Simpson JL, Gibson PG. Innate immune responses are increased in chronic obstructive pulmonary disease[J]. *PLoS One*, 2011, 6(3): e18426.
- [21] Wortham BW, Eppert BL, Flury JL, et al. TLR and NKG2D Signaling Pathways Mediate CS-Induced Pulmonary Pathologies[J]. *PLoS One*, 2013, 8(10): e78735.

(收稿日期: 2014-01-28)

(本文编辑: 戚红丹)