

TLR/IL-1信号通路的负性调控因子在炎症性肠病中的作用

谢勇, 陈彦霞

谢勇, 陈彦霞, 南昌大学第一附属医院消化科 江西省消化系
病研究重点实验室 江西省南昌市 330006

国家自然科学基金资助项目, No. 30860109

作者贡献分布: 此课题由谢勇设计; 论文写作由谢勇与陈彦霞完成。

通讯作者: 谢勇, 教授, 330006, 江西省南昌市, 南昌大学第一附
属医院消化科, 江西省消化系病研究重点实验室。

xieyong_med@163.com

收稿日期: 2010-03-11 修回日期: 2010-08-25

接受日期: 2010-10-17 在线出版日期: 2010-10-18

Role of negative regulators of TLR/IL-1 signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease

Yong Xie, Yan-Xia Chen

Yong Xie, Yan-Xia Chen, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Jiangxi Provincial Key Laboratory for Digestive Disease, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China

Supported by: National Natural Science Foundation of China, No. 30860109

Correspondence to: Professor Yong Xie, Department of Gastroenterology, the First Affiliated Hospital of Nanchang University; Jiangxi Provincial Key Laboratory for Digestive Diseases, Nanchang 330006, Jiangxi Province, China. xieyong_med@163.com

Received: 2010-03-11 Revised: 2010-08-25

Accepted: 2010-10-17 Published online: 2010-10-18

Abstract

Inflammatory bowel disease (IBD) is an autoimmune-like disorder characterized by chronic, idiopathic inflammation of the intestinal mucosa. Ulcerative colitis and Crohn's disease are known as the two forms of IBD. Although the etiology of IBD is still unclear, many experimental and clinical observations suggest the involvement of environmental, hereditary and immunological factors in the pathogenesis of IBD. Recent studies have showed that IBD is associated with immunologic dysfunction. Toll-like receptors (TLR) are pathogen pattern recognition receptors expressed by immune and nonimmune cells in the intestinal mucosa that play a central role in the initiation of innate immune responses and subsequent adaptive immune responses to microbial pathogens. In recent years there has been rapid progress in our understanding of the role of positive regulation of TLR signaling in the

pathogenesis of IBD. However, the role of negative regulators of TLR signaling in this process remains unclear and will therefore be summarized in this paper.

Key Words: Toll-like receptor; Negative regulation; Inflammatory bowel disease

Xie Y, Chen YX. Role of negative regulators of TLR/IL-1 signaling in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2010; 18(29): 3107-3113

摘要

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)是一种病因未明的肠道非特异性慢性炎症,包括溃疡性结肠炎和克罗恩病。其病因及发病机制仍未完全明确,目前认为是环境、遗传、免疫等因素共同作用所致,其中免疫功能紊乱被认为是重要因素之一。Toll样受体(TLR)是一种重要的病原模式识别受体,在启动固有免疫中发挥重要作用,并是连接固有免疫及获得性免疫的桥梁,被认为是炎症反应的闸门。近年来TLR信号在IBD肠道炎症中的正性作用已被广泛研究,但是TLR信号转导的负性调节因子在IBD发病中作用的研究少有报道。本文就TLR家族及其配体、传导通路及负性调节因子在IBD中的作用作一综述。

关键词: Toll样受体; 负性调节; 炎症性肠病

谢勇, 陈彦霞. TLR/IL-1信号通路的负性调控因子在炎症性肠病中的作用. *世界华人消化杂志* 2010; 18(29): 3107-3113
<http://www.wjgnet.com/1009-3079/18/3107.asp>

0 引言

近年来Toll样受体(Toll like receptor, TLR)信号在炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)肠道炎症中的正性作用已被广泛研究,但是TLR信号转导的负性调节因子在IBD发病中作用的研究少有报道。本文就TLR家族及其配体、传导通路及负性调节因子在IBD中的作用作一综述。

1 Toll样受体

TLR是首先在果蝇中发现的一种古老的病原模

■背景资料

炎症性肠病(IBD)的病因和发病机制目前尚不清楚,已确认TLR/IL-1信号通路过度激活导致异常的免疫炎症反应在其中起重要作用,然而TLR/IL-1信号通路过度激活的具体机制目前不明。正常情况下,免疫细胞内存在多层次的不同靶点的TLR负性分子,可以对TLR所介导的信号通路的开启和传导进行精确的负向调控,适时终止TLR信号,避免过强的免疫反应。

■同行评议者

张筱茵, 副教授, 中国人民解放军第四军医大学西京医院消化疾病研究所

■ 研发前沿

TLR/IL-1信号过度激活在IBD的发病中起重要作用,而抑制途径的受损在其中扮演着重要角色。近年来TLR/IL-1信号通路的负性调节越来越受到重视,但是对于其负性调节的许多机制仍不清楚。明确TLR/IL-1信号通路的负性调节机制将为IBD的治疗提供更多的特异性治疗靶点,为阐明IBD的发病机制及临床治疗带来希望。

式识别受体(pathogen pattern recognition receptors, PRR),目前已经发现13种,是一种I型跨膜蛋白,细胞外为富含亮氨酸重复序列的结构域,主要行使识别配体的功能,胞内区为Toll/IL-1R(TIR)结构域,行使细胞内信号转导的功能。

1.1 TLR的配体及分布 TLR的分布及所识别的配体分布广泛,其中TLR1表达较为广泛,且表达比其他受体的水平高;TLR2主要分布于肺、心、脑、肌肉中,其配体分布广泛,包括脂蛋白、脂多肽、脂壁酸、酵母多糖、阿糖甘聚糖脂等;TLR3在胎盘和胰腺高表达,主要识别病毒分子中的dsRNA;TLR4主要存在于心肌细胞、外周血白细胞及脾脏中,在内皮细胞中TLR4呈高表达,其配体主要是脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)中的类脂A,抗肿瘤药物泰素、内源性配体热休克蛋白60等;TLR5存在于外周血白细胞及卵巢中,主要识别细菌鞭毛蛋白;TLR6主要位于5号染色体上,主要分布于脾、胸腺、卵巢及肺中,可与TLR2协同作用识别肽聚糖(peptidoglycan, PGN)分子和酵母多糖;TLR7和TLR8识别病毒分子中ssRNAs;TLR9可识别细菌和病毒DNA中的CpG基序或人工合成的CpG寡核苷酸(CpG oligodeoxy-nucleotides, CpG ODN);TLR11为TLR家族新成员,主要表达于泌尿系统。

1.2 TLR介导的信号转导 TLR识别病原相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP)后,启动一系列胞内级联信号活化,诱导目的基因活化表达,但每个TLR又因选择性结合相对特异的接头蛋白而具有各自的信号转导特性。根据接头分子的不同,TLR信号转导主要分为两条途径,即骨髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖和MyD88非依赖途径,其中TLR1、2、4、5、6、7、8、9为MyD88依赖信号通路,而TLR3为MyD88非依赖信号通路,TLR4则是目前已知唯一的能够激活MyD88依赖和非依赖两条信号通路的受体。MyD88依赖性途径主要是MyD88通过其TIR结构域与TLR受体的TIR结构域结合,通过其死亡结构域(death domain, DD)募集白细胞介素1受体相关激酶I(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK)结合成为信号转导复合物。该复合物继续募集并活化下游的肿瘤坏死因子受体相关因子6(tumor necrosis factor receptor-associated factor 6, TRAF6),活化的TRAF6能够引起两条不同途径的信号转导:一条是包括p38、c-Jun氨基端激酶

(c-jun N-terminal kinase, JNK)、细胞外信号调节激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)的促分裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路;另一条是Rel家族的NF- κ B信号通路,最终引起一系列的免疫和炎症反应^[1,2]。MyD88样接头蛋白分子(MyD88-adaptor-like, MAL),也称为包含连接蛋白的Toll-白介素1受体域(TIR domain-containing adaptor protein, TIRAP),C端含TIR功能区,与MyD88不同,其N端较短且无死亡结构域。MAL曾一度被认为是MyD88非依赖性信号通路的接头蛋白,直至Yamamoto等^[3]研究证实MAL在MyD88依赖性信号通路中起重要作用,而并非MyD88非依赖途径的接头分子。新近研究表明MAL与TRAF6相互作用可介导NF- κ B亚单位p65的丝氨酸磷酸化,从而引起转录激活而非NF- κ B的核转位^[4]。MyD88非依赖性途径主要为TIR领域包含适配器导致干扰素 β (TIR domain-containing adaptor-inducing IFN- β , TRIF)依赖性途径,通过TANK结合激酶1(TANK-binding kinase-1, TBK)、干扰素调节因子(interferon regulatory factor, IRF)等引起NF- κ B及MAPK信号通路的激活^[1]。不同的病原微生物可通过不同的接头分子引起多条信号通路的激活,从而保证了天然免疫对病原体的快速应答。

2 TLR/IL-1信号通路的负调控

TLR信号通路的激活可诱导很强的免疫应答,有利于机体抗病原微生物感染或组织损伤,但是过强的免疫反应也会带来不利影响,如产生内毒素休克、自身免疫性疾病等。因此,TLR/IL-1信号通路的活化必须受到严密的控制。正常情况下,免疫细胞内存在多层次的不同靶点的TLR负性分子,可以对TLR所介导的信号通路的开启和传导进行精确的负向调控,适时终止TLR信号,避免过强的免疫反应。其调控机制根据作用部位大致可分为:膜受体调控,细胞质内信号转导调控,以及核内转录调节。膜受体的负性调控主要是通过诱骗受体(如SIGIRR、ST2L和RP105),可溶受体(如sTLR2、sTLR4、sCD14和sST2),细胞因子和配体调控(如TLR配体和Th2细胞因子)来实现。胞质和胞核的调控是通过不同的抑制因子影响多个步骤完成的。他们包括单个免疫球蛋白IL-1相关受体(single immunoglobulin IL-1-related receptor, GIRR)、亮氨酸重复序列(leucine-rich repeats, LRR)、核苷酸

结合和寡聚化结构域2(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD2)、IL-1受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK)、细胞因子信号抑制物(suppressor of cytokine signaling, SOCS)、TGF- β -活化的激酶1(TGF- β -activated kinase 1, TAK1)、TIRAP、TRAF6、包含诱导IFN- β 接合体的Toll/IL-1受体域(Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor inducing IFN- β , TRIF)等^[5,6]。

3 TLR/IL-1信号通路负性调节因子与IBD

肠上皮内TLR/IL-1信号通路在防御肠道病原体的入侵和维持肠上皮免疫系统稳态及其与肠腔共生菌的平衡中起重要作用^[7]。肠道上皮与腔内大量的共生菌和高浓度的细菌LPS持续接触, 正常人对共生菌群和其LPS耐受。这种耐受形成的机制尚不清楚, 目前认为与TLR/IL-1信号通路的调控有关^[5]。然而, TLR/IL-1信号通路过度活化或者活化异常将打破这一平衡, 对肠道正常菌群失去耐受, 从而触发肠道炎症并使其持续存在, 导致IBD的发生。由此可见, TLR/IL-1信号通路过度激活是IBD发病的重要机制^[8,9]。因此, TLR/IL-1信号通路的活化必须受到严密的控制, 近年来, 关于TLR/IL-1信号通路的负向调节越来越受到人们的关注, 他们的异常与IBD的发病密切相关。

3.1 NOD2与IBD NOD2也称为CARD15(caspase recruitment domain-containing protein 15), 是一种胞质蛋白, NOD2基因位于16q12, 由C端的LRR区域、N端的2个CARD区及中间的1个核苷酸结合区(nucleotide binding domain, NBD)组成。NOD2可负性调节TLR信号通路。NOD2经其配体胞壁酰二肽(muramyl dipeptide, MDP)刺激后, 通过干扰NF- κ B亚基c-Rel的生成来抑制NF- κ B的活化, 从而下调TLR2诱导的TH1免疫反应^[10]。相反, 当NOD2缺失情况下, 肽聚糖或脂多糖导致NF- κ B活化失控, 继而导致细胞因子产生失衡, 最终导致克罗恩病(Crohn's disease, CD)^[11,12]。近年的研究表明, NOD2基因多态性影响CD的易感性。Watanabe等^[12]通过对CARD15-/-小鼠研究发现, NOD2信号能够抑制TLR2介导的NF- κ B的活化, 尤其是NF- κ B的Rel-c亚基的活化。而且, NOD2缺陷或类CD的CARD15突变可增加了TLR2介导的NF- κ B-c-Rel的激活及TH1免疫反应。Strober等^[13]在研究NOD2突变与CD易感的机制时发现NOD2被其配体MDP激活后下调对TLR刺激

的反应, 而当NOD2缺乏时就会增强对TLR刺激的反应, 在NOD2转基因小鼠由于NOD2功能增强, 呈现出对TLR刺激的低反应和对实验性结肠炎的耐受性。他们的研究还发现用NOD2配体预刺激细胞可通过促进TLR信号抑制因子IRF4的产生, 导致细胞对TLR刺激无反应, NOD2配体MDP可刺激正常小鼠产生IRF4并预防实验性结肠炎。因此, NOD2基因多态性与CD的易感性是由于NOD2的突变降低了正常肠道对TLR反应的负性调节作用, 从而导致了正常菌群的不耐受, 引起过度的免疫炎症反应。R702W、G908R和1007fsinsC为NOD2的3个常见的突变体, 占NOD2全部突变的83%。其中两个为单核苷酸改变, 即R702W/G908R氨基酸互换, 另一个在3020核苷酸的11外显子处插入1个胞嘧啶(3020insC), 使1007密码子第2个核苷酸移码突变, 第10个LRR区发生Leu1007Pro氨基酸替换, 终止密码子提前, 使其蛋白质丢失最后33个氨基酸, 导致NF- κ B活性降低, 宿主对肠道细菌产物的固有免疫反应减弱, 获得性免疫反应过度激活, 导致CD发生。当机体携带1个NOD2基因突变型时, CD发病的危险性增加2倍, 当同时携带2个NOD2基因突变型时, CD发病的危险性将增加20-40倍。虽然上述现象在西方国家人群中得到验证^[14-16], 但在我国人群中未能发现^[17-19]。智发朝等^[20]研究发现NOD2基因的P268S单核苷酸多态性可能与中国人CD相关, 并且与CD的临床特征有一定关联性, 含有P268S的患者共同特征为发病年龄<20岁、病情较重、病变部位在回肠, 且均因并发肠腔狭窄导致肠梗阻而需手术治疗, 提示NOD2基因突变可能决定CD的临床特征。

3.2 IRAK-M与IBD IRAK家族是TLR信号通路中重要的信号分子。目前, 已发现4个IRAK家族成员, 其中IRAK-1和IRAK-4有激酶活性, IRAK-2和IRAK-M无激酶活性, 新近研究发现IRAK-M参与负性调控TLR信号通路。与其他IRAK家族成员一样, IRAK-M含有1个氨基端的死亡结构域、1个中心的激酶样区域和1个羧基端独特的氨基酸伸展区域。与其他成员不同的是, IRAK-M仅在单核/巨噬细胞表达。IRAK-M主要是通过抑制磷酸化的IRAK-1或IRAK-4与MyD88解离, 阻碍IRAK1-TRAF6复合物的形成, 抑制下游区NF- κ B的激活, 从而对TLRs信号起负性调节作用^[21]。Deng等^[22]发现, 在IRAK-M基因缺乏小鼠中炎症反应显著增强, TNF- α 等炎症

■相关报道
智发朝等研究发现NOD2基因的P268S单核苷酸多态性可能与中国人CD相关, 并且与CD的临床特征有一定关联性。

■应用要点

阐明TLR/IL-1信号通路的负性调控因子在炎症性肠病中的作用,有望为IBD的治疗提供新的治疗靶点,并开发新的药物。

细胞因子大量表达, NF- κ B和MAPK激活增加,提示IRAK-M的缺乏与炎症反应增强和TLR信号通路激活有关,也说明了IRAK-M对TLR信号通路的负性调节作用。Takebayashi等^[23]在无特异性病原体(specific pathogen free, SPF)小鼠细菌耐受模型中发现,输注淋巴细胞后SPF小鼠T淋巴细胞在小肠的黏附明显高于无菌小鼠,提示肠腔内细菌的存在促进T淋巴细胞迁移,若事先经十二指肠给予LPS, SPF小鼠T淋巴细胞在小肠的黏附与无菌小鼠无差别,并伴随着IRAK-M和TGF- β 的表达上调,提示在T淋巴细胞的募集过程中,经肠腔给予LPS诱导的细菌耐受可能与IRAK-M和TGF- β 有关, IRAK-M的缺乏将会对肠道菌群失去耐受,产生炎症反应。IRAK-M缺陷小鼠给予沙门氏菌攻击后, Peyer's集合淋巴结显著增大且其数量增加,组织学呈现更严重的炎症改变,表现为多形核细胞浸润和出血,表明IRAK-M在调节肠道炎症中起着一定的作用^[5]。Weersma等^[24]的研究还显示在UC患者NOD2和IRAK-M相互影响,在NOD2突变患者, IRAK-M的产生受损,二者共同作用,更加加剧肠道的炎症的损伤。

3.3 SOCS与IBD SOCS是一类由细胞因子诱导产生并对JAK(janus tyrosine kinases)/转录活化因子(signal transducers and activators of the transcription, STAT)信号通路起负性调节作用的因子^[25]。研究发现LPS或CpGDNA可通过激活TLR信号通路上的MAPK通路和STAT通路来诱导SOCS表达^[26], SOCS又可反过来抑制TLR信号通路。SOCS可以通过以下途径抑制TLR信号通路^[26-29]。(1)SOCS1可以结合NF- κ B的p65亚单位,并通过泛素化途径降解p65,从而抑制TLR4/NF- κ B信号转导;(2)通过结合凋亡信号调节激酶1(apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1)反馈抑制MAPK信号;(3)抑制IFN- β 诱导的JAK/STAT1途径;(4)抑制JAK2/STAT5途径;(5)SOCS-1的SH-2区可与IRAK结合起到抑制TLRs信号传导通路的作用。(6)SOCS3可以抑制TRAF3、TRAF6和TAK1(TGF- β activated kinase 1)的激活,而对TLR信号转导起负调控的作用。

TLR信号通路在IBD发病过程中起着重要的作用, SOCS作为TLR信号通路的负性调控因子,在IBD的发病过程中也起重要作用,目前研究较多的是SOCS1、SOCS3。STAT1和STAT3的活化在IBD的发病中起重要作用, SOCS1和SOCS3抑制STAT1和STAT3的磷酸化,从而抑

制其活化^[30]。Suzuki等^[31]研究表明F59D-JAB突变小鼠(SOCS1和SOCS3相同的JAK结合区域KIR发生了点突变后的产物,该突变体丧失了SOCS1和SOCS3的正常功能)经硫酸葡聚糖钠(dextran sodium sulphate, DSS)诱导结肠炎后,其体重减轻及肠黏膜损害情况较未突变小鼠更为严重,说明F59D-JAB解除了SOCS1和SOCS3对JAK/STAT途径的抑制作用,从而引起了更加严重的结肠炎。Horino等^[32]研究显示SOCS-1^{+/-}杂合子小鼠和SOCS-1基因敲除小鼠经DSS诱导的结肠炎症比野生型小鼠严重,同时CD4⁺IFN- γ ⁺ T淋巴细胞数和血清IFN- γ 含量均高于野生型小鼠,而Foxp3⁺调节性T淋巴细胞数低于野生型小鼠,提示: SOCS-1可能通过抑制IFN- γ 和促进Treg来预防DSS诱导的结肠炎发生发展; Okada等^[33]研究显示益生菌通过抑制I κ B- α 磷酸化和刺激SOCS信号来抑制LPS刺激的巨噬细胞产生促炎因子,从而对IBD起治疗作用。以上研究表明SOCS对TLR信号的负性调控可减轻IBD炎症反应和损伤,可能成为IBD治疗的新靶点。

3.4 Tollip与IBD MyD88和Toll相互作用蛋白(Toll interacting protein, Tollip)抑制IL-1受体和NF- κ B的激活^[34], 在小鼠和人体肠上皮细胞中广泛表达^[35]。Tollip可以与TLR超家族的几个成员相互作用,包括TLR2和TLR4,他可直接与TLR2和TLR4的TIR区结合,通过抑制自身磷酸化和IRAK激酶活性来抑制TLR信号转导。在静息状态下, Tollip与IRAK-1形成复合物并抑制其磷酸化,从而抑制NF- κ B的活化。与相应配体结合后, Tollip-IRAK-1复合物被招募至TLR上。随后, IRAK-1快速自身磷酸化并与受体解离。活化的IRAK-1又可磷酸化Tollip并促进Tollip从IRAK-1上解离并被泛素化降解。游离的IRAK-1可结合TRAF6并继续向下游传递信号,在此过程中IRAK-1又会从TRAF6上解离下来并被泛素化降解。Otte等^[36]用LPS和脂磷壁酸刺激原代肠上皮细胞,在短期内可引起促炎细胞因子大量释放和IRAK和MAPK的磷酸化,而延长作用时间肠上皮细胞对LPS和脂磷壁酸刺激呈低反应状态,这些低反应状态肠上皮细胞内Tollip mRNA和蛋白的表达增加, TLR表面表达和IRAK磷酸化增加,并且Tollip的过度表达的肠上皮细胞促炎细胞因子产生显著降低,因此Tollip和IRAK的磷酸化和去磷酸化在TLR4和TLR2介导的TLR信号转导通路中起着开关的作用。当肠上皮细胞

中Tollip表达下降, 导致对共生菌持非耐受状态, 最终将诱导IBD的发生。

3.5 SIGIRR与IBD 免疫球蛋白单体IL-1受体相关分子(single immunoglobulin interleukin-1 receptor-related molecule, SIGIRR)为含TIR域超家族中的一员, 亦称TIR8, 其胞外为免疫球蛋白域, 胞内为高度保守TIR域, 但与IL-1R相比缺少两个信号传导必需氨基酸Ser447和Tyr536, 不引起NF- κ B的活化^[37]。SIGIRR过度表达能抑制IL-1、IL-18和LPS诱导激活NF- κ B。SIGIRR缺失小鼠炎症反应加重, 对IL-1和LPS超敏, 提示SIGIRR为IL-1和LPS信号传导途径的负性调节因子。有研究发现转染了SIGIRR的巨噬细胞在给予LPS刺激时促炎细胞因子的产生显著下降^[38]。SIGIRR的配体目前尚不清楚, 因此他是一个“孤儿受体”, 他负性调节TLR的具体机制尚不清楚。有研究表明, SIGIRR能与TLR信号通路中的几个关键因子IL-1R、IRAK-1和TRAF6结合, 另外还能与TLR4结合, 提示SIGIRR可能通过与这些因子作用抑制TLR信号传导^[39]。还有研究发现, SIGIRR可能通过阻止TLR信号传导过程中的必需分子招募到受体上, 从而抑制TLR信号传导^[40]。

SIGIRR对TLR致炎信号通路具有“刹车”作用^[41,42]。在生理状态下肠道TLR的负向调节因子控制对肠腔内共生菌过度的炎症反应, 因此人们设想这些因子的表达低下导致了IBD的发生。Garlanda等^[43,44]研究发现, SIGIRR缺乏小鼠对DSS诱发的肠道炎症更为敏感, 黏膜的炎症程度和局部的促炎因子和化学趋化因子水平均显著增加。Xiao等^[45]研究也发现SIGIRR缺陷小鼠经DSS处理后肠上皮的炎症反应加重, 局部的NF- κ B活性和促炎因子(IL-12、IFN- γ 、IL-17、IL-6、IL-1 β)也显著增加。为了进一步证实SIGIRR缺陷型小鼠对DSS刺激的超敏反应是否依赖于共生菌的存在, 他们用抗生素处理的SIGIRR缺陷型小鼠和野生型小鼠同时用3%的DSS处理, 结果两者表现出相似的炎症反应, 表明抗生素处理能够降低SIGIRR缺陷型小鼠对DSS诱导IBD的易感性, 在DSS诱导的结肠炎中SIGIRR的调节作用是依赖于共生菌的, 也许是由共生菌直接或间接引起他在TLR/IL-1介导的信号通路中的负性调节作用。Naito等^[46]用寡核苷酸探针检测了4例CD和正常人外周血单核细胞在LPS刺激前后多种基因mRNA的表达, 发现在CD患者SIGIRR表达在LPS刺激前后均低于正常人, 并且在LPS刺激后显著低于刺激前。提

示在CD患者外周血单核细胞中SIGIRR表达受抑制, 而LSP刺激后更加剧了他的抑制。这进一步证实了SIGIRR可能参与了IBD的致病。因此, SIGIRR可能是IBD治疗的潜在靶点。

4 结论

TLRs这一进化保守的PRR能够广泛识别侵入人体的病原微生物, 其免疫途径的过度激活在IBD的发病中起重要作用, 而抑制途径的受损在其中扮演着重要角色。近年来TLR/IL-1信号通路的负性调节越来越受到重视, 但是对于其负性调节的许多机制仍不清楚。随着对TLRs研究的不断深入, 相信TLR/IL-1信号转导通路将不断明朗, 会有更多的负性调节因子出现, 为IBD的治疗提供更多的特异性的治疗靶点, 为阐明IBD的发病机制及临床治疗带来希望。

5 参考文献

- 1 O'Neill LA. The interleukin-1 receptor/Toll-like receptor superfamily: 10 years of progress. *Immunol Rev* 2008; 226: 10-18
- 2 Akira S, Takeda K. Toll-like receptor signalling. *Nat Rev Immunol* 2004; 4: 499-511
- 3 Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, Sanjo H, Uematsu S, Kaisho T, Hoshino K, Takeuchi O, Kobayashi M, Fujita T, Takeda K, Akira S. Essential role for TIRAP in activation of the signalling cascade shared by TLR2 and TLR4. *Nature* 2002; 420: 324-329
- 4 Verstak B, Nagpal K, Bottomley SP, Golenbock DT, Hertzog PJ, Mansell A. MyD88 adapter-like (Mal)/TIRAP interaction with TRAF6 is critical for TLR2- and TLR4-mediated NF-kappaB proinflammatory responses. *J Biol Chem* 2009; 284: 24192-24203
- 5 Shibolet O, Podolsky DK. TLRs in the Gut. IV. Negative regulation of Toll-like receptors and intestinal homeostasis: addition by subtraction. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007; 292: G1469-G1473
- 6 Wang J, Hu Y, Deng WW, Sun B. Negative regulation of Toll-like receptor signaling pathway. *Microbes Infect* 2009; 11: 321-327
- 7 Michelsen KS, Arditi M. Toll-like receptors and innate immunity in gut homeostasis and pathology. *Curr Opin Hematol* 2007; 14: 48-54
- 8 Abreu MT. Immunologic regulation of toll-like receptors in gut epithelium. *Curr Opin Gastroenterol* 2003; 19: 559-564
- 9 Cobrin GM, Abreu MT. Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunol Rev* 2005; 206: 277-295
- 10 Ray P, Jallo GI, Kim RY, Kim BS, Wilson S, Kothbauer K, Abbott R. Endoscopic third ventriculostomy for tumor-related hydrocephalus in a pediatric population. *Neurosurg Focus* 2005; 19: E8
- 11 Netea MG, Kullberg BJ, de Jong DJ, Franke B, Sprong T, Naber TH, Drenth JP, Van der Meer JW. NOD2 mediates anti-inflammatory signals induced by TLR2 ligands: implications for Crohn's disease. *Eur J Immunol* 2004; 34: 2052-2059
- 12 Watanabe T, Kitani A, Murray PJ, Strober W. NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2-medi-

■同行评价

本文选题较好, 科学价值较高, 具有一定的研究意义。

- ated T helper type 1 responses. *Nat Immunol* 2004; 5: 800-808
- 13 Strober W, Kitani A, Fuss I, Asano N, Watanabe T. The molecular basis of NOD2 susceptibility mutations in Crohn's disease. *Mucosal Immunol* 2008; 1 Suppl 1: S5-S9
- 14 Hradsky O, Lenicek M, Dusatkova P, Bronsky J, Nevoral J, Valtrova V, Kotalova R, Sztanyi P, Petro R, Starzykova V, Bortlik M, Vitek L, Lukas M, Cinek O. Variants of CARD15, TNFA and PTPN22 and susceptibility to Crohn's disease in the Czech population: high frequency of the CARD15 1007fs. *Tissue Antigens* 2008; 71: 538-547
- 15 Derakhshan F, Naderi N, Farnood A, Firouzi F, Habibi M, Rezvany MR, Javeri A, Bahari A, Balahi H, Rad MG, Aghazadeh R, Zali MR. Frequency of three common mutations of CARD15/NOD2 gene in Iranian IBD patients. *Indian J Gastroenterol* 2008; 27: 8-11
- 16 van Steensel MA, Badeloe S, Winnepeninckx V, Vreeburg M, Steijlen PM, van Geel M. Granulomatous rosacea and Crohn's disease in a patient homozygous for the Crohn-associated NOD2/CARD15 polymorphism R702W. *Exp Dermatol* 2008; 17: 1057-1058
- 17 Li M, Gao X, Guo CC, Wu KC, Zhang X, Hu PJ. OCTN and CARD15 gene polymorphism in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 4923-4927
- 18 Gao M, Cao Q, Luo LH, Wu ML, Hu WL, Si JM. [NOD2/CARD15 gene polymorphisms and susceptibility to Crohn's disease in Chinese Han population] *Zhonghua Neike Zazhi* 2005; 44: 210-212
- 19 Leong RW, Armuzzi A, Ahmad T, Wong ML, Tse P, Jewell DP, Sung JJ. NOD2/CARD15 gene polymorphisms and Crohn's disease in the Chinese population. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1465-1470
- 20 张以洋, 智发朝, 周殿元, 姜泊, 赖卓胜, 张迎春, 钟长青, 龙清华, 徐迪辉, 张奕. 克罗恩病NOD2/CARD15基因突变的研究. *中华消化杂志* 2006; 26: 456-459
- 21 Kobayashi K, Hernandez LD, Galán JE, Janeway CA Jr, Medzhitov R, Flavell RA. IRAK-M is a negative regulator of Toll-like receptor signaling. *Cell* 2002; 110: 191-202
- 22 Deng JC, Cheng G, Newstead MW, Zeng X, Kobayashi K, Flavell RA, Standiford TJ. Sepsis-induced suppression of lung innate immunity is mediated by IRAK-M. *J Clin Invest* 2006; 116: 2532-2542
- 23 Takebayashi K, Hokari R, Kurihara C, Okada Y, Okudaira K, Matsunaga H, Komoto S, Watanabe C, Kawaguchi A, Nagao S, Tsuzuki Y, Miura S. Oral tolerance induced by enterobacteria altered the process of lymphocyte recruitment to intestinal microvessels: roles of endothelial cell adhesion molecules, TGF-beta and negative regulators of TLR signaling. *Microcirculation* 2009; 16: 251-264
- 24 Weersma RK, Oostenbrug LE, Nolte IM, Van Der Steege G, Oosterom E, Van Dullemen HM, Kleibeuker JH, Dijkstra G. Association of interleukin-1 receptor-associated kinase M (IRAK-M) and inflammatory bowel diseases. *Scand J Gastroenterol* 2007; 42: 827-833
- 25 Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Kitazawa T, Koike K, Kimura S, Nagase H, Hirai K, Ota Y. Bacterial flagellin inhibits T cell receptor-mediated activation of T cells by inducing suppressor of cytokine signalling-1 (SOCS-1). *Cell Microbiol* 2006; 8: 1571-1580
- 26 Dalpke A, Heeg K, Bartz H, Baetz A. Regulation of innate immunity by suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins. *Immunobiology* 2008; 213: 225-235
- 27 Mansell A, Smith R, Doyle SL, Gray P, Fenner JE, Crack PJ, Nicholson SE, Hilton DJ, O'Neill LA, Hertzog PJ. Suppressor of cytokine signaling 1 negatively regulates Toll-like receptor signaling by mediating Mal degradation. *Nat Immunol* 2006; 7: 148-155
- 28 Baetz A, Frey M, Heeg K, Dalpke AH. Suppressor of cytokine signaling (SOCS) proteins indirectly regulate toll-like receptor signaling in innate immune cells. *J Biol Chem* 2004; 279: 54708-54715
- 29 Yoshimura A, Ohishi HM, Aki D, Hanada T. Regulation of TLR signaling and inflammation by SOCS family proteins. *J Leukoc Biol* 2004; 75: 422-427
- 30 Schreiber S, Rosenstiel P, Hampe J, Nikolaus S, Groessner B, Schottelius A, Kühbacher T, Hämling J, Fölsch UR, Seegert D. Activation of signal transducer and activator of transcription (STAT) 1 in human chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 2002; 51: 379-385
- 31 Suzuki A, Hanada T, Mitsuyama K, Yoshida T, Kamizono S, Hoshino T, Kubo M, Yamashita A, Okabe M, Takeda K, Akira S, Matsumoto S, Toyonaga A, Sata M, Yoshimura A. CIS3/SOCS3/SSI3 plays a negative regulatory role in STAT3 activation and intestinal inflammation. *J Exp Med* 2001; 193: 471-481
- 32 Horino J, Fujimoto M, Terabe F, Serada S, Takahashi T, Soma Y, Tanaka K, Chinen T, Yoshimura A, Nomura S, Kawase I, Hayashi N, Kishimoto T, Naka T. Suppressor of cytokine signaling-1 ameliorates dextran sulfate sodium-induced colitis in mice. *Int Immunol* 2008; 20: 753-762
- 33 Okada Y, Tsuzuki Y, Hokari R, Komoto S, Kurihara C, Kawaguchi A, Nagao S, Miura S. Anti-inflammatory effects of the genus *Bifidobacterium* on macrophages by modification of phospho-I kappaB and SOCS gene expression. *Int J Exp Pathol* 2009; 90: 131-140
- 34 Didierlaurent A, Brissoni B, Velin D, Aebi N, Tardivel A, Käslin E, Sirard JC, Angelov G, Tschopp J, Burns K. Tollip regulates proinflammatory responses to interleukin-1 and lipopolysaccharide. *Mol Cell Biol* 2006; 26: 735-742
- 35 Melmed G, Thomas LS, Lee N, Tesfay SY, Lukasek K, Michelsen KS, Zhou Y, Hu B, Arditi M, Abreu MT. Human intestinal epithelial cells are broadly unresponsive to Toll-like receptor 2-dependent bacterial ligands: implications for host-microbial interactions in the gut. *J Immunol* 2003; 170: 1406-1415
- 36 Otte JM, Cario E, Podolsky DK. Mechanisms of cross hyporesponsiveness to Toll-like receptor bacterial ligands in intestinal epithelial cells. *Gastroenterology* 2004; 126: 1054-1070
- 37 Li X, Qin J. Modulation of Toll-interleukin 1 receptor mediated signaling. *J Mol Med* 2005; 83: 258-266
- 38 Huang X, Hazlett LD, Du W, Barrett RP. SIGIRR promotes resistance against *Pseudomonas aeruginosa* keratitis by down-regulating type-1 immunity and IL-1R1 and TLR4 signaling. *J Immunol* 2006; 177: 548-556
- 39 Wald D, Qin J, Zhao Z, Qian Y, Naramura M, Tian L, Towne J, Sims JE, Stark GR, Li X. SIGIRR, a nega-

- tive regulator of Toll-like receptor-interleukin 1 receptor signaling. *Nat Immunol* 2003; 4: 920-927
- 40 Qin J, Qian Y, Yao J, Grace C, Li X. SIGIRR inhibits interleukin-1 receptor- and toll-like receptor 4-mediated signaling through different mechanisms. *J Biol Chem* 2005; 280: 25233-25241
- 41 Gong J, Wei T, Stark RW, Jamitzky F, Heckl WM, Anders HJ, Lech M, Rössle SC. Inhibition of Toll-like receptors TLR4 and 7 signaling pathways by SIGIRR: a computational approach. *J Struct Biol* 2010; 169: 323-330
- 42 O'Neill LA. SIGIRR puts the brakes on Toll-like receptors. *Nat Immunol* 2003; 4: 823-824
- 43 Garlanda C, Riva F, Polentarutti N, Buracchi C, Sironi M, De Bortoli M, Muzio M, Bergottini R, Scanziani E, Vecchi A, Hirsch E, Mantovani A. Intestinal inflammation in mice deficient in Tir8, an inhibitory member of the IL-1 receptor family. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 3522-3526
- 44 Garlanda C, Riva F, Veliz T, Polentarutti N, Pasqualini F, Radaelli E, Sironi M, Nebuloni M, Zorini EO, Scanziani E, Mantovani A. Increased susceptibility to colitis-associated cancer of mice lacking TIR8, an inhibitory member of the interleukin-1 receptor family. *Cancer Res* 2007; 67: 6017-6021
- 45 Xiao H, Gulen MF, Qin J, Yao J, Bulek K, Kish D, Altuntas CZ, Wald D, Ma C, Zhou H, Tuohy VK, Fairchild RL, de la Motte C, Cua D, Vallance BA, Li X. The Toll-interleukin-1 receptor member SIGIRR regulates colonic epithelial homeostasis, inflammation, and tumorigenesis. *Immunity* 2007; 26: 461-475
- 46 Naito Y, Takagi T, Mizushima K, Ueta M, Kinoshita S, Handa O, Kokura S, Ichikawa H, Yoshida N, Yoshikawa T. Gene expression clusters of a lipopolysaccharide- stimulated pathway in peripheral blood monocytes of Japanese patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 24 (Suppl 4): 256-265

编辑 曹丽鸥 电编 何基才

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) CN 14-1260/R 2010年版权归世界华人消化杂志

• 消息 •

《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)发布 《世界华人消化杂志》2008年影响因子 0.547

本刊讯 中国科学技术信息研究所发布2008年《世界华人消化杂志》的总被引频次为2 480, 位居1 868种中国科技论文统计源期刊的第100位, 41种内科学类期刊的第6位. 2008年《世界华人消化杂志》的影响因子为0.547, 41种内科学类期刊的第17位. 大家最为关注的是《2009年版中国科技期刊引证报告》(核心版)中新增一个综合评价指标, 即综合评价总分, 该指标根据科学计量学原理, 系统性地综合考虑被评价期刊的各影响力指标(总被引频次、影响因子、他引率、基金论文比、引文率等)在其所在学科中的相对位置, 并按照一定的权重系数将这些指标进行综合集成, 对期刊进行综合评价. 《世界华人消化杂志》总分为49.5, 在41种内科学类期刊中排名第8位, 在1 868种中国科技期刊排名第341位. (编辑部主任: 李军亮 2010-01-08)