

Toll样受体4在肝细胞肝癌中的研究进展

印磊, 陈钟

印磊, 陈钟, 南通大学附属医院肝胆外科 江苏省南通市 226001

印磊, 在读硕士, 主要从事肝胆肿瘤的临床与基础研究。

江苏省"科教兴卫工程"医学领军人才和创新团队基金资助项目, No. LJ201134

作者贡献分布: 本文综述由印磊完成; 文献查找及汇总由印磊完成; 陈钟审核。

通讯作者: 陈钟, 教授, 主任医师, 226001, 江苏省南通市西寺路20号, 南通大学附属医院肝胆外科。chenz9806@163.com
电话: 0513-81161006

收稿日期: 2015-12-04

修回日期: 2015-12-21

接受日期: 2015-12-29

在线出版日期: 2016-02-08

Role of Toll-like receptor 4 in hepatocellular carcinoma

Lei Yin, Zhong Chen

Lei Yin, Zhong Chen, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu Province, China

Supported by: Outstanding Medical Academic Leader and Innovation Team Program of Jiangsu Province, No. LJ201134

Correspondence to: Zhong Chen, Professor, Chief Physician, Department of Hepatobiliary Surgery, Affiliated Hospital of Nantong University, 20 West Temple Road, Nantong 226001, Jiangsu Province, China. chenz9806@163.com

Received: 2015-12-04

Revised: 2015-12-21

Accepted: 2015-12-29

Published online: 2016-02-08

Abstract

Toll-like receptor 4 (TLR4), one of pattern

recognition receptors (PRRs) which can recognize pathogen-associated molecular patterns (PAMPs) and danger associated molecular patterns (DAMPs), regulates the innate immune system at early phase by presenting danger signals to the host. Because of its role in immune response, inflammation regulation and tumorigenesis, a growing number of oncology studies, including those on hepatocellular carcinoma (HCC), have started to focus on TLR4; however, there are very few studies on the specific mechanism of TLR4 in HCC. Pathogenesis of HCC involves cell damage and eventual cell malignant transformation caused by chronic inflammation, and this process involves many molecular pathways. Therefore, clarifying the role of TLR4 in the occurrence, development, metastasis and treatment of HCC has important biological significance and clinical value. This review reviews the role of TLR4 in HCC.

© 2016 Baishideng Publishing Group Inc. All rights reserved.

Key Words: Toll-like receptor 4; Hepatocellular carcinoma; Therapy

Yin L, Chen Z. Role of Toll-like receptor 4 in hepatocellular carcinoma. *Shijie Huaren Xiaohua Zazhi* 2016; 24(4): 535-541 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/535.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wcjd.v24.i4.535>

摘要

Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)一种模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs), 他可以识别病原相关模式分子(pathogen-associated molecular patterns,

■背景资料

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)的发病机制复杂, 涉及多种分子途径。虽然经过大量基础和临床研究, 但其发病机制仍有待进一步明确。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是一种模式识别受体, 在免疫应答、炎症调节和肿瘤发生等生物学进程中的具有多种作用, 但在HCC中TLR4所涉及具体机制的研究仍十分有限, 因此, 探讨分析TLR4在HCC的发生、发展、转移和治疗中的作用机制具有重要的生物学意义和临床应用价值。

■同行评议者

张新晨, 教授, 主任医师, 哈尔滨医科大学附属第二医院普通外科六病房

■ 研发前沿

过去十几年中, 肿瘤学的研究取得了巨大突破, 免疫逃逸、炎症刺激和循环肿瘤干细胞成为肿瘤发生发展的新兴标志。大量研究证实TLR4在不同肿瘤中的作用各不相同, 即使在相同的肿瘤中, 其作用也有争议, 因此TLR4在肿瘤学中的作用仍需进一步明确。

PAMPs)和危险相关模式分子(danger associated molecular patterns, DAMPs), 向宿主提呈危险信号进而早期调节固有免疫系统。由于其在免疫应答、炎症调节和肿瘤发生等生物学进程中的作用, 包括肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)在内的越来越多的肿瘤学研究开始关注TLR4, 但HCC中TLR4所涉及具体机制的研究仍十分有限。HCC的发病机制包括慢性炎症引起的肝细胞损伤并最终导致细胞的恶性转化, 涉及众多分子途径。因此, 探讨分析TLR4在HCC的发生、发展、转移和治疗中的作用机制具有重要的生物学意义和临床应用价值。本文就TLR4在肝细胞肝癌中的研究进展进行综述。

© 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有。

关键词: Toll样受体4; 肝细胞肝癌; 治疗

核心提示: 肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)恶性程度高、预后差、发病机制复杂。越来越多的肿瘤学研究开始关注Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)在肿瘤发生发展中的作用, 但HCC中TLR4所涉及具体机制的研究仍十分有限, 本文对TLR4在HCC中的研究进展进行综述。

印磊, 陈钟. Toll样受体4在肝细胞肝癌中的研究进展. 世界华人消化杂志 2016; 24(4): 535-541 URL: <http://www.wjgnet.com/1009-3079/24/535.asp> DOI: <http://dx.doi.org/10.11569/wjcd.v24.i4.535>

0 引言

肝细胞肝癌(hepatocellular carcinoma, HCC)是最常见的恶性肿瘤之一, 在癌症导致的死亡病例中, HCC排名第3位^[1,2], 在中国, 年肝细胞癌相关的死亡人数已达世界总死亡人数的一半^[3]。细菌产物、病毒感染、酒精、黄曲霉毒素等不同有害物质的持续刺激肝脏所导致的慢性肝病会大大增加HCC发生的危险性^[4], HCC的发病机制包括慢性炎症引起的肝细胞损伤和基因突变并最终导致细胞的恶性转化, 涉及多种分子途径^[5]。目前根治性手术切除、肝移植、动脉栓塞化疗和射频消融是HCC的主要治疗手段^[6], 但高复发率使得HCC治疗的远期预后并不令人满意。虽然经过大量基础和临床研究, 但HCC的发病机制仍有待进一步明确。Toll样受体4(Toll-like receptor 4, TLR4)是一种模式识别受体, 在免疫应答、炎症调节和肿瘤发生等

生物学进程中的具有多种作用, 其在HCC中的作用也有了一定研究的研究成果, 但TLR4所涉及具体机制的研究仍十分有限, 因此, 探讨分析TLR4在HCC的发生、发展、转移和治疗中的作用机制具有重要的生物学意义和临床应用价值。本文就TLR4在肝细胞肝癌中的研究进展进行综述。

1 TLR4信号通路

PRRs是一类种系编码的受体家族, 他可以识别PAMPs和危险相关模式分子DAMPs, 向宿主提呈危险信号进而早期调节固有免疫系统^[7]。TLR是目前研究的较为热门的一类模式识别受体, 目前在人类中发现10种不同的TLRs, 分别是TLR1-10^[8], 其家族成员以胞内区高度进化保守的Toll-IL-1R(TIR)结构域为特征, 可通过胞外区的亮氨酸重复序列(leucine-rich repeat, LRR)功能区识别PAMPs, DAMPs和胞质内的TIR同源域引发机体免疫应答^[9]。TLR4通路激活涉及受体配体的结合, 触发细胞内信号级联反应, 最终上调炎症因子、趋化因子、和其他炎症介质^[10]。级联反应始于TLR胞内TIR域募集和激活一个或多个含有TIR的细胞配体, 募集的配体类型决定了其后的胞内信号通路。配体分为髓样分化细胞因子88(myeloid differentiation factor, MyD88)依赖型和MyD88非依赖型, 后者包括TIR包含域配体蛋白(TIR domain-containing adaptor protein, TIRAP), TIRAP诱导干扰素 β (TIR domain-containing adaptor inducing interferon β , TRIF), RIF相关配体分子(TRIF-related adaptor molecule, TRAM)^[11]。依赖MyD88通路激活的最终结果是核因子 κ B(nuclear factor κ B, NF- κ B)的表达上升, 导致血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-1(interleukin-1, IL-1)和*IL-12*基因的转录增加, 非依赖MyD88通路最后可以诱导IFN- γ 的产生随后上调干扰素诱导蛋白-10(interferon inducible protein-10, IP-10)的表达^[12]。癌症与免疫炎症反应有着密不可分的关系, TLR4通路在肿瘤学中的作用也逐步受到重视。

2 TLR4与肿瘤

过去十几年中, 肿瘤学的研究取得了巨大突

破, 免疫逃逸、炎症刺激和循环肿瘤干细胞成为肿瘤发生发展的新兴标志^[13,14]. 大量研究证实在结肠癌^[15]、胃癌^[16]和乳腺癌^[17]等不同肿瘤组织和细胞中, TLR4的表达较正常组织均有升高. 肿瘤中TLR4信号通路的异常表达可以促进可溶性免疫分子的合成从而帮助肿瘤对抗宿主的免疫攻击, 在内毒素的刺激下小鼠结肠癌细胞系MC26可以表达功能性TLR4, 从而引起NF- κ B、细胞外调节蛋白激酶(extracellular signal-regulated kinase, ERK)、c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)的激活以及诱导型一氧化氮合酶(inducible nitric oxide synthase, iNOS)、IL-6的合成^[18], iNOS和IL-6具有较为明确的免疫抑制作用^[19,20]. 由自身免疫疾病或微生物感染所引起的慢性炎症刺激和肿瘤的发生发展密切相关, 但相关研究尚有争议: 幽门螺杆菌感染可以增加胃黏膜中TLR4和TLR9的表达, TLR4的高表达主要出现在表面性胃炎、萎缩性胃炎以及胃肠上皮化的病例中, 而TLR9在胃癌病例中有显著高表达^[21], Fernandez-Garcia等^[16]的报道则显示在106例胃癌患者的免疫组织化学标本中, TLR3、TLR4和TLR9均有高表达并且TLR3的表达与患者的不良预后密切相关. 循环肿瘤细胞是一种出现在肿瘤患者外周循环中的恶性细胞, 他可以作为预测肿瘤的进展和患者的长期生存率的标志, 在乳腺癌中, 循环肿瘤细胞阳性的患者高表达TLR2、TLR4和TLR8^[22]. 由此可见, TLR4在不同肿瘤中的作用各不相同, 即使在相同的肿瘤中, 其作用也有争议, 因此TLR4在肿瘤学中的作用仍需进一步明确.

3 TLR4与HCC

3.1 TLR4与HCC的发生发展 越来越多的证据表明^[23,24]: HCC是慢性肝病的最终结局, 由肝炎病毒、酗酒以及内毒素所导致的慢性肝病中, TLR4信号通路有着显著改变, 因此TLR4信号通路与HCC的发生发展密切相关. 与HCC相关的病毒感染主要包括乙型肝炎病毒(hepatitis B virus, HBV)和丙型肝炎病毒(hepatitis C virus, HCV), 研究^[25,26]显示: 与健康人相比, 在HBV阳性的HCC患者外周血树突状细胞和肝细胞中, TLR4表达均有上升. Machida等^[27,28]的系列研究表明TLR4高

表达于HCV阳性的肿瘤干细胞, 从HCV阳性小鼠模型中提取的CD133⁺/CD49f⁺肿瘤干细胞, 其致瘤性和耐药性依赖于TLR4/NANOG, TLR4/NANOG的激活可以导致保护性蛋白NUMB的磷酸化, 在肿瘤蛋白TBC1D15的参与下, 磷酸化的NUMB与p53发生解离, 进而引起p53的降解. 趋化因子1(CXC chemokine ligand 1, CXCL1)可以促进肝星状细胞的激活和纤维化, 进而参与到酒精性肝癌的发生发展中, Nischalke等^[29]证实酒精性肝硬化患者血清可以通过激活TLR4信号通路来诱导CXCL1的分泌. 肠道菌群的易位是慢性肝病的一大特征, 能够促进肝脏炎症和纤维化, 最终导致HCC^[30]. 在内毒素的刺激下^[31], TLR4 mRNA的水平显著上调, 进一步导致炎症因子TNF- α 、IL-1和IL-6的分泌. TLR4信号通路诱导HCC发生发展的主要机制尚未完全阐明, 目前主要有以几种观点: (1)TLR4-MyD88依赖的细胞内信号通路可以激活NF- κ B和活化激活蛋白1(activator protein-1, AP-1)等炎性转录因子并活化相关免疫细胞, 在感染肝炎病毒的细胞中诱导HCC的发生^[32]; (2)损伤因子与TLR4结合导致炎症反应, 分泌的CXCL1和转化生长因子(transforming growth factor- β , TGF- β)^[33]长期刺激肝实质细胞和间质细胞, 引起细胞突变, 诱导肝硬化肝癌的发生; (3)内毒素^[34]诱导肝癌细胞株的生长、侵袭和转移主要涉及TLR4/JNK/MAPK, 阻断JNK/MAPK可以显著抑制HCC的发生发展. 以上研究表明由HCC的发生发展涉及多种病因, 不同病因中TLR4所发挥的作用也各不相同, 虽然目前的研究仅仅在一定程度上揭示了TLR4与HCC起源的关系, 但仍有许多方面需要进一步系统深入地研究.

3.2 TLR4与HCC的治疗 反应的快速性, 细胞表面分布的广泛性以及涉及炎症反应的多样性使得TLR4成为目前肿瘤治疗的研究热点^[35]. 涉及TLR4的HCC治疗主要包括疫苗和药物, 但其研究还处于初级阶段. 疫苗相关的免疫学疗法一直是HCC富有前景的治疗方法, 他可以通过抑制调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)和骨髓来源的抑制性细胞(myeloid-derived suppressor cells, MDSCs)等免疫调节细胞并激活细胞毒性T细胞来发挥其强大的抗肿瘤效应^[36]. 虽然早期研究^[37]显示肝硬化肝癌患

■ 相关报道

研究证实酒精性肝硬化患者血清可以通过激活TLR4信号通路来诱导CXCL1的分泌, 肠道菌群的易位是慢性肝病的一大特征, 能够促进肝脏炎症和纤维化, 最终导致HCC.

■ 创新盘点

TLR4在HCC的发生、发展、转移和治疗中的作用机制具有重要的生物学意义和临床应用价值,但是目前的研究和临床应用十分有限,有待更进一步研究。

者的B淋巴细胞的表型和功能会出现异常改变, B淋巴细胞的缺陷会在一定程度上导致疫苗的低反应性, 从而降低其肿瘤杀伤效应。Wan等^[38]使用HCC特异性的减毒李斯特菌疫苗在小鼠模型中治疗HCC, 李斯特菌疫苗可以激活树突状细胞和细胞毒性T细胞, 诱导CD4⁺ T细胞, 特别是Th17细胞的分化, 从而显著抑制肿瘤的生长, 树突细胞的激活依赖于TLR4/NLRP3/NOD1的协同作用。虽然动物实验的结果令人满意, 但目前还没有相关的临床试验研究, 因此其治疗效果仍有待证实。众多细菌产物中, 脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)是第一个被证实的TLR4激动剂, 与TLR4相关的HCC药物治疗也主要针对LPS-TLR4。细胞实验和动物实验已证实^[39]: 非选择性 β -受体阻滞剂可以作用于小肠黏膜和肠道淋巴组织, 减少肠道细菌的易位和LPS的吸收, 减轻肝脏炎症, 抑制HCC的发生发展。CXC195具有强大的抗氧化性, 在神经元凋亡疾病中发挥保护作用, 但CXC195抗肿瘤效应的研究仍十分罕见。研究^[40]显示在LPS诱导的HepG2细胞株中, 加入CXC195可以下调TLR4、MyD88、TAK1(TGF-activated kinase-1)和NF- κ B的表达并且减少ERK1/2、p38和JNK的磷酸化, 进而导致细胞周期停滞并抑制细胞增殖。Hartwell等^[41]在雌性小鼠模型中发现, 催乳素可以抑制TLR4-TRIF信号通路介导的固有免疫, 在转录水平下调c-Myc, 减少HCC的发生抑制肿瘤的生长。目前针对TLR4对HCC治疗的研究很少, 主要还停留在细胞和动物水平, 故其临床实用性仍需多方面的研究。根治性手术切除是HCC主要的治疗手段, 而术中暂时阻断肝脏血供是控制出血的有效手段^[42]。但肝脏一过性缺血后的血供恢复可以触发一系列的损伤性反应并影响相关分子的表达, 最终导致固有免疫反应的激活。有研究^[43]报道, 在动物模型中, 缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)可以促进肿瘤微转移灶的生长。但是在肝细胞肝癌中, 肝脏IRI促进肿瘤生长和复发的机制仍不明确, 可能涉及缺血导致的低氧环境或IRI产生的炎症介质^[44]。识别肝脏无菌炎症(例如IRI)所释放的DAMPs, TLR4可以将缺血再灌注, 固有免疫反应激活和最终的肝实质受损联系在一起^[45]。在低氧HCC细胞株中, HMGB1可以激活TLR4/RAGE信号

通路, 诱导半胱氨酸天冬氨酸酶-1(Caspase1)的活化, 产生大量炎症因子, 促进肿瘤浸润和转移^[46]。因此阻断TLR4通路, 抑制IRI后肝癌的增殖和侵袭可能可以有效提高手术的治疗效果, 改善HCC患者的预后。

3.3 TLR4与HCC的预后 由于复发率较高, 即使在手术切除和化疗栓塞后, HCC的长期预后结果仍然不能令人满意^[47]。目前, 有关延缓HCC进展和改善HCC预后的研究仍不多见。在众多肿瘤中^[48], 富含细胞表面标志物的肿瘤干细胞在化疗耐药、肿瘤复发转移、不良预后中发挥巨大作用。研究^[49]证明TLR4作为HCC肿瘤干细胞的标志物, 可以促进肿瘤侵袭和迁移, 在临床病例中, 肝癌组织中TLR4的高表达与肿瘤早期复发和预后不良密切相关。HCC患者外周血中内皮祖细胞有利于肿瘤血管新生, 促进肿瘤转移和复发^[50]。Ling等^[51]发现小鼠HCC模型经肝移植治疗后, 肝脏中CXCL10/CXCR3信号通路显著上调, 直接诱导内皮祖细胞活化、分化以及新生血管形成, 促进肿瘤复发和转移, CXCL10是TLR4下游一个重要分子, 上述研究提示TLR4有可能参与到内皮祖细胞的激活, 导致肿瘤患者的复发和预后不良。HCC患者亟待改善预后, 提高术后生存率, 但以TLR4为靶点改善HCC复发和转移的研究还很少, 需进一步阐明其可能的机制。

4 结论

TLR4信号通路涉及炎症反应和免疫调节, 参与到HCC发生、发展、治疗以及转移的各个阶段, 虽然目前多数研究显示, 在HCC整个生物学过程中, TLR4信号通路的异常主要体现在TLR4表达的上升, 抑制TLR4可以在一定程度上逆转HCC的恶性行为。但需要注意的是, 以TLR4为靶点, 激活树突状细胞和杀伤性T细胞也可以有效抑制HCC的生长。因此, 在治疗HCC的过程中TLR4信号通路的作用仍有待进一步明确。总之, 加强HCC中TLR4信号通路的研究会给HCC的诊断和治疗带来新的突破。

5 参考文献

- 1 Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69-90 [PMID: 21296855 DOI: 10.3322/

- caac.20107]
- 2 Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5-29 [PMID: 25559415 DOI: 10.3322/caac.21254]
- 3 Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010; 127: 2893-2917 [PMID: 21351269 DOI: 10.1002/ijc.25516]
- 4 Eiró N, Altadill A, Juárez LM, Rodríguez M, González LO, Atienza S, Bermúdez S, Fernandez-García B, Fresno-Forcelledo MF, Rodrigo L, Vizoso FJ. Toll-like receptors 3, 4 and 9 in hepatocellular carcinoma: Relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. *Hepatol Res* 2014; 44: 769-778 [PMID: 23742263 DOI: 10.1111/hepr.12180]
- 5 Breuhahn K. [Molecular mechanisms of progression in human hepatocarcinogenesis]. *Pathologe* 2010; 31 Suppl 2: 170-176 [PMID: 20711584 DOI: 10.1007/s00292-010-1337-7]
- 6 Attwa MH, El-Etreby SA. Guide for diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. *World J Hepatol* 2015; 7: 1632-1651 [PMID: 26140083 DOI: 10.4254/wjh.v7.i12.1632]
- 7 He X, Jia H, Jing Z. [Innate immune recognition of the pathogenic parasites by toll-like receptors]. *Shengwu Gongcheng Xuebao* 2012; 28: 1401-1413 [PMID: 23593864]
- 8 Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors. *Immunity* 2010; 32: 305-315 [PMID: 20346772 DOI: 10.1016/j.immuni.2010.03.012]
- 9 Bryant CE, Symmons M, Gay NJ. Toll-like receptor signalling through macromolecular protein complexes. *Mol Immunol* 2015; 63: 162-165 [PMID: 25081091 DOI: 10.1016/j.molimm.2014.06.033]
- 10 Bhogal RH, Sutaria R, Afford SC. Hepatic liver ischemia/reperfusion injury: processes in inflammatory networks--a review. *Liver Transpl* 2011; 17: 95; author reply 96 [PMID: 21254351 DOI: 10.1002/lt.22205]
- 11 Ha T, Liu L, Kelley J, Kao R, Williams D, Li C. Toll-like receptors: new players in myocardial ischemia/reperfusion injury. *Antioxid Redox Signal* 2011; 15: 1875-1893 [PMID: 21091074 DOI: 10.1089/ars.2010.3723]
- 12 Merry HE, Phelan P, Doak MR, Zhao M, Hwang B, Mulligan MS. Role of toll-like receptor-4 in lung ischemia-reperfusion injury. *Ann Thorac Surg* 2015; 99: 1193-1199 [PMID: 25747278 DOI: 10.1016/j.athoracsur.2014.12.062]
- 13 Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144: 646-674 [PMID: 21376230 DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013]
- 14 Horne SD, Pollick SA, Heng HH. Evolutionary mechanism unifies the hallmarks of cancer. *Int J Cancer* 2015; 136: 2012-2021 [PMID: 24957955 DOI: 10.1002/ijc.29031]
- 15 Cario E. The human TLR4 variant D299G mediates inflammation-associated cancer progression in the intestinal epithelium. *Oncotarget* 2013; 2: e24890 [PMID: 24073372 DOI: 10.4161/onci.24890]
- 16 Fernandez-Garcia B, Eiró N, González-Reyes S, González L, Aguirre A, González LO, Del Casar JM, García-Muñoz JL, Vizoso FJ. Clinical significance of toll-like receptor 3, 4, and 9 in gastric cancer. *J Immunother* 2014; 37: 77-83 [PMID: 24509170 DOI: 10.1097/CJI.000000000000016]
- 17 Haricharan S, Brown P. TLR4 has a TP53-dependent dual role in regulating breast cancer cell growth. *Proc Natl Acad Sci USA* 2015; 112: E3216-E3225 [PMID: 26063617 DOI: 10.1073/pnas.1420811112]
- 18 Huang B, Zhao J, Li H, He KL, Chen Y, Chen SH, Mayer L, Unkeless JC, Xiong H. Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance. *Cancer Res* 2005; 65: 5009-5014 [PMID: 15958541 DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-05-0784]
- 19 Bhanumathy KK, Zhang B, Ahmed KA, Qureshi M, Xie Y, Tao M, Tan X, Xiang J. Transgene IL-6 enhances DC-stimulated CTL responses by counteracting CD4+25+Foxp3+ regulatory T cell suppression via IL-6-induced Foxp3 downregulation. *Int J Mol Sci* 2014; 15: 5508-5521 [PMID: 24690994 DOI: 10.3390/ijms15045508]
- 20 Su J, Chen X, Huang Y, Li W, Li J, Cao K, Cao G, Zhang L, Li F, Roberts AI, Kang H, Yu P, Ren G, Ji W, Wang Y, Shi Y. Phylogenetic distinction of iNOS and IDO function in mesenchymal stem cell-mediated immunosuppression in mammalian species. *Cell Death Differ* 2014; 21: 388-396 [PMID: 24162664 DOI: 10.1038/cdd.2013.149]
- 21 Wang TR, Peng JC, Qiao YQ, Zhu MM, Zhao D, Shen J, Ran ZH. Helicobacter pylori regulates TLR4 and TLR9 during gastric carcinogenesis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6950-6955 [PMID: 25400780]
- 22 Green TL, Santos MF, Ejaidei AA, Craft BS, Lewis RE, Cruse JM. Toll-like receptor (TLR) expression of immune system cells from metastatic breast cancer patients with circulating tumor cells. *Exp Mol Pathol* 2014; 97: 44-48 [PMID: 24836676 DOI: 10.1016/j.yexmp.2014.05.003]
- 23 French SW, Oliva J, French BA, Li J, Bardag-Gorce F. Alcohol, nutrition and liver cancer: role of Toll-like receptor signaling. *World J Gastroenterol* 2010; 16: 1344-1348 [PMID: 20238401]
- 24 Levi Sandri GB, Carboni F, Covello R, Valle M, Garofalo A. Liver nodule occurrence in chronic liver disease: HCC unique option? *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2014; 38: 3-4 [PMID: 23867549 DOI: 10.1016/j.clinre.2013.06.002]
- 25 Lu X, Xu Q, Bu X, Ma X, Zhang F, Deng Q, Zhang Y, Ding J. Relationship between expression of toll-like receptors 2/4 in dendritic cells and chronic hepatitis B virus infection. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7: 6048-6055 [PMID: 25337250]
- 26 Soares JB, Pimentel-Nunes P, Afonso L, Rolanda C, Lopes P, Roncon-Albuquerque R, Gonçalves N, Boal-Carvalho I, Pardal F, Lopes S, Macedo G, Lara-Santos L, Henrique R, Moreira-Dias L, Gonçalves R, Dinis-Ribeiro M, Leite-Moreira AF. Increased hepatic expression of TLR2 and TLR4 in the hepatic inflammation-fibrosis-carcinoma sequence. *Innate Immun* 2012; 18: 700-708 [PMID: 22330637 DOI: 10.1177/1753425912436762]
- 27 Machida K, Chen CL, Liu JC, Kashiwabara C, Feldman D, French SW, Sher L, Hyeongnam JJ, Tsukamoto H. Cancer stem cells generated by alcohol, diabetes, and hepatitis C virus. *J Gastroenterol Hepatol* 2012; 27 Suppl 2: 19-22 [PMID: 22320911 DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.07010.x]

应用要点
进一步明确HCC中TLR4信号通路的作用会给HCC的诊断和治疗带来新的突破。

■名词解释

模式识别受体家族: 一类种系编码的受体家族, 他可以识别病原相关模式分子和危险相关模式分子, 向宿主提呈危险信号进而早期调节固有免疫系统。TLR是目前研究的较为热门的一类模式识别受体, 目前在人类中发现10种不同的TLRs, 分别是TLR1-10。

- 28 Machida K, Feldman DE, Tsukamoto H. TLR4-dependent tumor-initiating stem cell-like cells (TICs) in alcohol-associated hepatocellular carcinogenesis. *Adv Exp Med Biol* 2015; 815: 131-144 [PMID: 25427905 DOI: 10.1007/978-3-319-09614-8_8]
- 29 Nischalke HD, Berger C, Lutz P, Langhans B, Wolter F, Eisenhardt M, Krämer B, Kokordelis P, Glässner A, Müller T, Rosendahl J, Fischer J, Berg T, Grünhage F, Leifeld L, Soyka M, Nattermann J, Sauerbruch T, Stickel F, Spengler U. Influence of the CXCL1 rs4074 A allele on alcohol induced cirrhosis and HCC in patients of European descent. *PLoS One* 2013; 8: e80848 [PMID: 24260493 DOI: 10.1371/journal.pone.0080848]
- 30 Darnaud M, Faivre J, Moniaux N. Targeting gut flora to prevent progression of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2013; 58: 385-387 [PMID: 22940407 DOI: 10.1016/j.jhep.2012.08.019]
- 31 Cheng XY, Zhang LL. [The significance of CD14 and TLR4 expressions in severe hepatitis B induced by endotoxin]. *Zhonghua Ganzangbing Zazhi* 2010; 18: 428-432 [PMID: 20587312 DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2010.06.008]
- 32 Liang B, Chen R, Wang T, Cao L, Liu Y, Yin F, Zhu M, Fan X, Liang Y, Zhang L, Guo Y, Zhao J. Myeloid differentiation factor 88 promotes growth and metastasis of human hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res* 2013; 19: 2905-2916 [PMID: 23549880 DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-12-1245]
- 33 Tsukamoto H, Mishra L, Machida K. Alcohol, TLR4-TGF- β antagonism, and liver cancer. *Hepatol Int* 2014; 8 Suppl 2: 408-412 [PMID: 26201318 DOI: 10.1007/s12072-013-9489-1]
- 34 Li H, Li Y, Liu D, Liu J. LPS promotes epithelial-mesenchymal transition and activation of TLR4/JNK signaling. *Tumour Biol* 2014; 35: 10429-10435 [PMID: 25053598 DOI: 10.1007/s13277-014-2347-5]
- 35 Yesudhas D, Gosu V, Anwar MA, Choi S. Multiple roles of toll-like receptor 4 in colorectal cancer. *Front Immunol* 2014; 5: 334 [PMID: 25076949 DOI: 10.3389/fimmu.2014.00334]
- 36 Bertino G, Demma S, Arditi A, Proiti M, Mangia A, Gruttadauria S, Toro A, Di Carlo I, Malaguarnera G, Bertino N, Malaguarnera M, Malaguarnera M. The immune system in hepatocellular carcinoma and potential new immunotherapeutic strategies. *Biomed Res Int* 2015; 2015: 731469 [PMID: 25893197 DOI: 10.1155/2015/731469]
- 37 Doi H, Iyer TK, Carpenter E, Li H, Chang KM, Vonderheide RH, Kaplan DE. Dysfunctional B-cell activation in cirrhosis resulting from hepatitis C infection associated with disappearance of CD27-positive B-cell population. *Hepatology* 2012; 55: 709-719 [PMID: 21932384 DOI: 10.1002/hep.24689]
- 38 Wan X, Cheng C, Lin Z, Jiang R, Zhao W, Yan X, Tang J, Yao K, Sun B, Chen Y. The attenuated hepatocellular carcinoma-specific Listeria vaccine Lmdd-MPFG prevents tumor occurrence through immune regulation of dendritic cells. *Oncotarget* 2015; 6: 8822-8838 [PMID: 25826093]
- 39 Thiele M, Wiest R, Gluud LL, Albillos A, Krag A. Can non-selective beta-blockers prevent hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis? *Med Hypotheses* 2013; 81: 871-874 [PMID: 24060485 DOI: 10.1016/j.mehy.2013.08.026]
- 40 Wang Y, Tu Q, Yan W, Xiao D, Zeng Z, Ouyang Y, Huang L, Cai J, Zeng X, Chen YJ, Liu A. CXC195 suppresses proliferation and inflammatory response in LPS-induced human hepatocellular carcinoma cells via regulating TLR4-MyD88-TAK1-mediated NF- κ B and MAPK pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2015; 456: 373-379 [PMID: 25475726 DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.090]
- 41 Hartwell HJ, Petrosky KY, Fox JG, Horseman ND, Rogers AB. Prolactin prevents hepatocellular carcinoma by restricting innate immune activation of c-Myc in mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2014; 111: 11455-11460 [PMID: 25049387 DOI: 10.1073/pnas.1404267111]
- 42 Huang J, Tang W, Hernandez-Alejandro R, Bertens KA, Wu H, Liao M, Li J, Zeng Y. Intermittent hepatic inflow occlusion during partial hepatectomy for hepatocellular carcinoma does not shorten overall survival or increase the likelihood of tumor recurrence. *Medicine (Baltimore)* 2014; 93: e288 [PMID: 25526466 DOI: 10.1097/MD.0000000000000288]
- 43 Jiao SF, Sun K, Chen XJ, Zhao X, Cai N, Liu YJ, Xu LM, Kong XM, Wei LX. Inhibition of tumor necrosis factor alpha reduces the outgrowth of hepatic micrometastasis of colorectal tumors in a mouse model of liver ischemia-reperfusion injury. *J Biomed Sci* 2014; 21: 1 [PMID: 24397824 DOI: 10.1186/1423-0127-21-1]
- 44 Stover C. Dual role of complement in tumour growth and metastasis (Review). *Int J Mol Med* 2010; 25: 307-313 [PMID: 20127033]
- 45 Kang JW, Lee SM. Melatonin inhibits type 1 interferon signaling of toll-like receptor 4 via heme oxygenase-1 induction in hepatic ischemia/reperfusion. *J Pineal Res* 2012; 53: 67-76 [PMID: 22288937 DOI: 10.1111/j.1600-079X.2012.00972.x]
- 46 Yan W, Chang Y, Liang X, Cardinal JS, Huang H, Thorne SH, Monga SP, Geller DA, Lotze MT, Tsung A. High-mobility group box 1 activates caspase-1 and promotes hepatocellular carcinoma invasiveness and metastases. *Hepatology* 2012; 55: 1863-1875 [PMID: 22234969 DOI: 10.1002/hep.25572]
- 47 Li KW, Li X, Wen TF, Lu WS. The effect of postoperative TACE on prognosis of HCC: an update. *Hepatogastroenterology* 2013; 60: 248-251 [PMID: 23574651 DOI: 10.5754/hge12665]
- 48 Mertins SD. Cancer stem cells: a systems biology view of their role in prognosis and therapy. *Anticancer Drugs* 2014; 25: 353-367 [PMID: 24418909 DOI: 10.1097/CAD.0000000000000075]
- 49 Liu WT, Jing YY, Yu GF, Han ZP, Yu DD, Fan QM, Ye F, Li R, Gao L, Zhao QD, Wu MC, Wei LX. Toll like receptor 4 facilitates invasion and migration as a cancer stem cell marker in hepatocellular carcinoma. *Cancer Lett* 2015; 358: 136-143 [PMID: 25511737 DOI: 10.1016/j.canlet.2014.12.019]
- 50 Shih YT, Wang MC, Zhou J, Peng HH, Lee DY, Chiu JJ. Endothelial progenitors promote hepatocarcinoma intrahepatic metastasis through monocyte chemotactic protein-1 induction of microRNA-21. *Gut* 2015; 64: 1132-1147 [PMID: 24939570 DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306302]

- 51 Ling CC, Ng KT, Shao Y, Geng W, Xiao JW, Liu H, Li CX, Liu XB, Ma YY, Yeung WH, Qi X, Yu J, Wong N, Zhai Y, Chan SC, Poon RT, Lo CM, Man K. Post-transplant endothelial progenitor

cell mobilization via CXCL10/CXCR3 signaling promotes liver tumor growth. *J Hepatol* 2014; 60: 103-109 [PMID: 23994383 DOI: 10.1016/j.jhep.2013.08.017]

编辑: 郭鹏 电编: 闫晋利



■同行评价

本文就TLR4在HCC中的研究进展进行综述, 内容翔实, 阅读文献广泛, 综合能力强. 探讨分析TLR4在HCC的发生、发展、转移和治疗中的作用机制具有重要的生物学意义和临床应用价值, 文章具有一定的学术价值.

ISSN 1009-3079 (print) ISSN 2219-2859 (online) DOI: 10.11569 2016年版权归百世登出版集团有限公司所有

• 消息 •

《世界华人消化杂志》外文字符标准

本刊讯 本刊论文出现的外文字符应注意大小写、正斜体与上下角标. 静脉注射iv, 肌肉注射im, 腹腔注射ip, 皮下注射sc, 脑室注射icv, 动脉注射ia, 口服po, 灌胃ig. s(秒)不能写成S, kg不能写成Kg, mL不能写成ML, lcpm(应写为l/min)÷E%(仪器效率)÷60=Bq, pH不能写PH或P^H, *H. pylori*不能写成HP, T_{1/2}不能写成tl/2或T₁, V_{max}不能Vmax, μ不写为英文u. 需排斜体的外文字, 用斜体表示. 如生物学中拉丁学名的属名与种名, 包括亚属、亚种、变种. 如幽门螺杆菌(*Helicobacter pylori*, *H. pylori*), *Ilex pubescens* Hook, et Arn. var. *glaber* Chang(命名者勿划横线); 常数*K*; 一些统计学符号(如样本数*n*, 均数mean, 标准差SD, *F*检验, *t*检验和概率*P*, 相关系数*r*); 化学名中标明取代位的元素、旋光性和构型符号(如*N*, *O*, *P*, *S*, *d*, *l*)如*n*-(normal, 正), *N*-(nitrogen, 氮), *o*-(ortho, 邻), *O*-(oxygen, 氧, 习惯不译), *d*-(dextro, 右旋), *p*-(para, 对), 例如*n*-butyl acetate(醋酸正丁酯), *N*-methylacetanilide(*N*-甲基乙酰苯胺), *o*-cresol(邻甲酚), 3-*O*-methyl-adrenaline(3-*O*-甲基肾上腺素), *d*-amphetamine(右旋苯丙胺), *l*-dopa(左旋多巴), *p*-aminosalicylic acid(对氨基水杨酸). 拉丁字及缩写*in vitro*, *in vivo*, *in situ*; *Ibid*, *et al*, *po*, *vs*; 用外文字母代表的物理量, 如*m*(质量), *V*(体积), *F*(力), *p*(压力), *W*(功), *v*(速度), *Q*(热量), *E*(电场强度), *S*(面积), *t*(时间), *z*(酶活性, kat), *t*(摄氏温度, °C), *D*(吸收剂量, Gy), *A*(放射性活度, Bq), *ρ*(密度, 体积质量, g/L), *c*(浓度, mol/L), *φ*(体积分数, mL/L), *w*(质量分数, mg/g), *b*(质量摩尔浓度, mol/g), *l*(长度), *b*(宽度), *h*(高度), *d*(厚度), *R*(半径), *D*(直径), *T*_{max}, *C*_{max}, *V*_d, *T*_{1/2} *CI*等. 基因符号通常用小写斜体, 如*ras*, *c-myc*; 基因产物用大写正体, 如P16蛋白.



Published by **Baishideng Publishing Group Inc**
8226 Regency Drive, Pleasanton,
CA 94588, USA
Fax: +1-925-223-8242
Telephone: +1-925-223-8243
E-mail: bpgoffice@wjgnet.com
<http://www.wjgnet.com>



ISSN 1009-3079

