

## · 综述 ·

**Toll 样受体和其他分子识别受体在固有免疫中的相互作用**

胥 静,丁 力,张俊平(第二军医大学药学院,上海 200433)

**[摘要]** Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是参与非特异性免疫(天然免疫)的一类重要蛋白分子,也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁。TLRs 是一类单次跨膜非催化性的蛋白,可以识别来源于微生物上具有保守结构的分子。当微生物突破机体的物理屏障,如皮肤、黏膜等时,TLRs 可以通过识别这些微生物来激活机体的免疫应答反应。除此之外,机体还具有有一些其他类型的分子识别模式受体,包括 C 型凝集素样受体、NOD 样受体、视黄酸诱导基因 I 样受体。这些受体都参与了机体免疫调节,它们之间相互作用,使之形成一张极为复杂而精密的网络体系。该综述主要阐明 TLRs 在机体免疫调节中的作用及其与其他分子识别受体在对病原体识别过程中的交叉相互作用。

**[关键词]** Toll 样受体; 模式识别受体; 固有免疫

**[中图分类号]** Q939.91 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1006-0111(2014)05-0324-06

**[DOI]** 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.05.002

**Interaction among Toll-like receptors and other pattern recognition receptors in innate immune**

XU Jing, DING Li, ZHANG Junping( Department of Biochemical Pharmacy, School of Pharmacy, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China)

**[Abstract]** Toll-like receptors (TLRs) are germline-encoded pattern recognition receptors (PRRs) that play a central role in host cell recognition and responses to microbial pathogens. TLRs-mediated recognition of components derived from a wide range of pathogens and their role in the subsequent initiation of innate immune responses is widely accepted, besides, the recent discovery of non-TLR PRRs, such as C-type lectin receptors, NOD-like receptors, and RIG-I-like receptors, suggests that many aspects of innate immunity are more sophisticated and complicated. In this review, we focused on the role cooperated by TLRs in mounting protective immune responses against infection and their crosstalk with other PRRs with respect to pathogen recognition.

**[Key words]** Toll-like receptors (TLRs); pattern recognition receptors; innate immune

固有免疫是以非特异的方式抵御外来感染,其对病原体的识别是通过一类模式识别受体来实现的。模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)可以识别来源于微生物上具有保守结构的分子,这类分子被称为病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular pattern, PAMP),从而启动固有免疫应答反应的一系列信号传递,通过释放化学因子召集大量的吞噬细胞和中性粒细胞,或通过激活补体系统来清除病原体。这是机体为消灭微生物病原体入侵而拉起的第一道防线。

Toll 样受体(TLRs)是第一个被发现具有分子识别模式的蛋白。不同的 TLRs 能识别不同病原体上的 PAMPs<sup>[1]</sup>。为了识别这些特异性的 PAMPs, TLRs 需

募集一类富含 Toll-IL-1 受体结构域(Toll-IL-1 receptor domain, TIR 结构域)的接头蛋白,启动下游的信号通路,介导炎症的产生,通过募集中性粒细胞、吞噬细胞来释放大量的炎症因子(如白介素等),最终杀伤感染的病原体<sup>[2]</sup>。此外,活化的 TLR 信号可以诱导树突细胞的成熟,导致获得性免疫的激活。

除了 TLRs 外,还有其他许多受体家族能够识别病原体表面的 PAMPs,对固有免疫起到调控作用,这些受体包括膜连接的 C 型凝集素样受体(C-type lectin receptors, CLRs)、存在于胞浆中的 NOD 样受体(NOD-like receptors, NLRs)、视黄酸诱导基因 I 样受体(RIG-I-like receptors, RLRs)、以及一些还未被鉴定的蛋白,其主要用于识别胞质中的 DNA 和逆转录酶病毒的感染<sup>[3-5]</sup>。

一类完整的微生物病原体通常具有多个 PAMPs,可以激活多个模式识别受体,同时不同的模式识别受体又能识别同一个 PAMP。因此,在机体

**[基金项目]** 国家自然科学基金(81102490)。

**[作者简介]** 胥 静 硕士研究生。Tel: 13816572772 E-mail: xujing0601103@live.cn。

**[通讯作者]** 张俊平。Tel: (021) 81871328 E-mail: jpzhang08@hotmail.com。

受到感染引起固有免疫应答的同时,TLRs与其他类型的受体需要对病原体种类和细胞类型进行有序的分类,从而达到相互协调的目的。本文主要阐明TLRs在固有免疫中的作用,以及TLRs与其他类型的模式识别受体之间的协调作用。

### 1 细胞内 Toll 样受体的结构及其分布

所有TLRs同源分子都是I型跨膜蛋白,可分为胞膜外区、胞质区和跨膜区三部分<sup>[6,7]</sup>。TLRs胞膜外区为有17~31个亮氨酸富集的重序列(leucine rich repeats, LRRs),并且含有3个胞外段辅助蛋白,即MD-1、MD-2和RP105,参与对疾病相关分子模式的识别;TLRs的胞质区与IL-1R家族成员胞质区高度同源,该区域称为TIR结构域,可募集下游含有TIR的信号分子。

TLR1、TLR2、TLR4、TLR5和TLR6主要分布于细胞膜的表面,识别微生物膜上的组成成分;TLR3、TLR7、TLR8、TLR9主要分布于细胞内部,识别病原体内的核酸成分<sup>[8]</sup>。近年来,研究者们又发现了新的TLR家族成员,TLR11和TLR13。TLR11与TLR5具有高度的同源性,主要表达于细胞表面<sup>[9]</sup>;TLR13则表达于细胞内部,但至今仍未找出与其同源的PAMP<sup>[8]</sup>。

### 2 Toll 样受体信号通路

目前,大家主要将TLR信号通路分为2个途径:一个是可诱导炎症和刺激细胞因子产生的MyD88依赖途径,另一个则是产生IFN- $\alpha$ 和调节树突状细胞成熟的MyD88非依赖途径。对大多数TLR而言,MyD88依赖的信号通路最为重要,其参与了除TLR3之外所有TLRs介导的信号转导。

当病原体入侵机体时,TLR被激活,使TLR中的TIR结构域被髓样分化因子88(myeloid differentiation factor 88, MyD88)识别,形成MyD88-TLR复合体,从而激活下游的IL-1受体相关激酶(IL-1 receptor-associated kinase, IRAK),随后IRAK1会离开MyD88-TLR复合体去与肿瘤坏死因子受体相关因子6(TNF-receptor association factor 6, TRAF-6)结合,介导核因子 $\kappa$ B(NF- $\kappa$ B)和丝裂原活化蛋白酶(MAP激酶)的活性,从而释放TNF- $\alpha$ 、IL-1、IL-12等促炎因子。而IRAK1的活化则受到Tollip蛋白(anti-Toll-interacting protein)和IRAK-M的抑制,来调节机体固有免疫应答反应<sup>[10]</sup>。

对于MyD88非依赖的途径来说,主要通过募集 $\beta$ 干扰素TIR结构域接头蛋白(TIR-domain-containing adaptor inducing interferon- $\beta$ , TRIF),导致NF-

$\kappa$ B和干扰素调节因子3(interferon regulatory factor 3, IRF3)通路的活化,诱导IFN- $\alpha$ 和炎症因子的释放。例如TLR4被内吞后转移到胞内,与转位链相关膜蛋白(translocating chain-associated membrane protein, TRAM)和TRIF形成复合物,而后募集肿瘤坏死因子受体作用因子3(TNF-receptor-associated factor 3, TRAF3)和蛋白激酶TBK1(tank binding kinase 1),从而导致IFN- $\alpha$ 的表达<sup>[11]</sup>。TRAM-TRIF还可以募集TRAF6和TAK1(TGF-activated kinase),来调节NF- $\kappa$ B和MAPK后期活性。对TLR9来说,其主要表达在浆细胞样树突细胞(plasmacytoid DCs, pDCs)内,通过定位于不同的细胞器来激活两条不同的信号通路<sup>[12]</sup>。在细菌感染的初期,TLR9能够识别细胞内含CpG-DNA序列的细菌,活化MyD88-TRIF6依赖的NF- $\kappa$ B信号通路,释放IL-12p40。另外,TLR9也能够通过转移到溶酶体相关的细胞器中,与TRAF3相互作用,活化IRF7,诱导IFN- $\alpha$ 的产生。

### 3 Toll 样受体对病原体上 PAMPs 的识别

TLR能够识别病原体上多种PAMPs。如TLR2通过与TLR1形成二聚体后能够识别G<sup>-</sup>菌的三酰脂肽;TLR2还可与TLR6形成二聚体来识别G<sup>-</sup>菌的二酰脂肽;TLR4识别G<sup>-</sup>菌的脂多糖<sup>[1]</sup>;TLR5识别细菌的鞭毛蛋白;TLR9识别病原体核酸中含有未甲基化的CpG-DNA分子,并且对糖-磷酸骨架中的DNA也十分敏感<sup>[13]</sup>。此外,通过某些宿主蛋白的释放,使TLR9对病原体中CpG-DNA的识别更为敏感<sup>[14]</sup>,这些功能都加速了下游信号的活化。另外,机体还能够有效识别病原体中的RNA,如TLR7在溶酶体内便能够识别B族溶血性链球菌的RNA<sup>[15]</sup>。

除了TLR外,还有许多其他类型的分子模式受体能够识别病原体上的PAMPs。以NOD样受体家族为例,其成员包括了NOD1(NLRC1)、NOD2(NLRC2)以及NALP1等,它们可以识别细菌细胞壁上肽聚糖的降解产物<sup>[31]</sup>。NOD1和NOD2通过NF- $\kappa$ B和MAPK通路介导产生多种细胞因子。研究还发现NALP1与接头蛋白(如ASC)、procaspase-1一起形成炎性小体,使procaspase-1分子裂解成具有酶样活性的分子,活化后的半胱氨酸蛋白酶-1能够促进IL-1 $\beta$ 的分泌。其他一些NOD样受体,如Naip5和IPAF能够识别细胞胞质中细菌的鞭毛蛋白以及调节IL-1 $\beta$ 的分泌<sup>[16]</sup>。

3.1 TLRs及和其他分子识别受体对细菌引起固有免疫和获得性免疫应答中的协同作用 鼠伤寒沙门菌(*Salmonella typhimurium*)能够在巨噬细胞内大量

繁殖,其本身至少带有 4 种可以被 TLRs 识别的 PAMPs: 脂蛋白 (TLR2)、LPS (TLR4)、鞭毛蛋白 (TLR5)、CpG-DNA (TLR9)<sup>[17]</sup>。实验证明 TLR4 缺失的小鼠易受到鼠伤寒沙门菌的感染,使肠系膜淋巴节处的细菌数增加<sup>[18]</sup>。但相对于只敲除 TLR4 的小鼠来说,TLR2 和 TLR4 同时敲除的小鼠更易受到鼠伤寒沙门菌的感染。而对于只敲除 TLR2 的小鼠来说,TLR2 的敲除并不影响它们的生存期。也就是说,只有在 TLR4 存在的情况下,TLR2 才发挥其抗菌活性。当腹腔感染了鼠伤寒沙门菌,或者鼻腔受到铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)感染时,TLR5 也能起到保护作用<sup>[19]</sup>。但当宿主口腔受到鼠伤寒沙门菌感染时,TLR5 的活化对机体是有害的。实验证实 TLR5 敲除的小鼠可以减缓病毒从肠道到肠系膜淋巴节的迁移,从而有效地增加了小鼠的生存期。说明 TLR5 的这种双面性取决于病毒的数量以及感染的途径。

结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, Mtb)通过吞噬小体进入肺泡中的巨噬细胞(alveolar macrophages, AM),并在吞噬小体中繁殖。感染初期,TLR2、TLR4 和 TLR9 便被激活,增加炎症因子的分泌,达到控制感染的目的<sup>[17]</sup>。MyD88 敲除的小鼠易受到 Mtb 的感染,使细菌的致病性增加,细胞内 IFN- $\gamma$ 、IL-12、TNF- $\alpha$  以及 NOS2 表达下调<sup>[20]</sup>。这说明在感染初期,TLR 对 Mtb 的识别是机体对 Mtb 产生固有免疫应答的关键。此外,TLR4 的敲除同样增加了小鼠被 Mtb 感染的风险。然而,在 TLR2、TLR4、TLR9 3 个基因都敲除的情况下,受感染小鼠肺部细菌的繁殖能力反而低于正常组<sup>[21]</sup>,说明除了这 3 个 TLRs 外,还有其他的 TLRs 参与了机体对 Mtb 的免疫应答反应,抵御低剂量的 Mtb 对机体的损伤。

除了 TLRs 外,NLRs 也能够识别 Mtb 表面的 PAMPs。当 Mtb 感染小鼠之后,NOD2 的缺失使巨噬细胞和树突细胞分泌的细胞因子显著降低。此外,NOD2 还可作为 TLR2 的一个协同因子来诱导炎症因子的表达。然而,与对照组相比,NOD2 敲除或 NOD2、TLR2 同时敲除并没有增加小鼠体内细菌的繁殖速度,也没有增加机体对细菌的易感性<sup>[22]</sup>,而 IL-1 $\beta$  或 IL-1 受体的缺失却导致受感染小鼠死亡率的增加。说明在 MyD88 缺失的情况下,IL-1 受体所介导的信号通路起到决定性的作用。

此外,某些 CLR 同样可以识别 Mtb 表面的 PAMPs,诱导炎症因子的表达,这些受体包括甘露糖受体、DC-SIGN、Dectin-1、Mincle。研究发现由于不同的细胞表型或者不同种类的 Mtb,相对应的 CLR 也就不同。也可以说有多种 CLR 能够抵御

Mtb 对机体的损害,其中 CARD9 发挥着十分重要的作用。这是由于许多分子识别受体都需通过 CARD9 才能识别 Mtb,这些受体包括 Dectin-1、TLRs、NOD2、RIG-I 等。当巨噬细胞和树突细胞受到 Mtb 感染后,CARD9 的缺失使细胞对炎症因子的分泌减少,说明 CARD9 参与调节了固有免疫对 Mtb 的响应。当 Mtb 感染小鼠后,CARD9 的缺失使小鼠易患有系统性炎症疾病,并导致肺细胞大量的死亡以及粒细胞募集的减少。CARD9 的缺失使细胞对 IL-10 的分泌降低,导致机体不能有效抵御炎症爆发所带来的损伤。因此,CARD9 信号通路对机体抵御 Mtb 的感染是十分重要的。此外,有实验证实 CARD9 的缺失并不影响 T 细胞对 Mtb 的应答机制<sup>[23]</sup>。

### 3.2 TLRs 对病毒核酸的识别及其与其他分子识别受体的协同作用

众所周知,TLRs 还能够识别病毒中的核酸成分,激活下游信号通路,释放大量的白介素(IFN)和一些其他的炎症因子,如 TLR7、TLR8 识别单链 RNA(ssRNA)、TLR9 识别 DNA。

TLR7 能够识别某些小分子的抗病毒化合物和病毒单链 RNA,其主要表达于 pDCs 内<sup>[24]</sup>。口腔泡状病毒(VSV)可以激活 pDCs,使其分泌大量的 IFN- $\alpha$  和 IL-12。而在 TLR<sup>-/-</sup>小鼠中,pDCs 则丧失了对 VSV 的应答反应。当用 VSV 同时感染野生型小鼠和 TLR7<sup>-/-</sup>小鼠,结果显示野生型小鼠血清中 IFN- $\alpha$  分泌水平显著高于 TLR7<sup>-/-</sup>小鼠。病毒 RNA 通常以内吞的形式进入溶酶体后,病毒外壳蛋白在溶酶体的酸性环境中被降解,从而将病毒 RNA 释放出来以活化 TLR7<sup>[25]</sup>。

TLR7 和 RLRs 都能够识别 RNA 病毒,诱导 IFN- $\alpha$  的产生。体外实验证实 TLR7 识别病毒后,便能够激活 pDC,使之产生大量的 IFN- $\alpha$ ,这些病毒包括甲型流感病毒(IAV)、VSV、新城疫病毒(NDV)等。而在脾脏树突细胞(cDC)、巨噬细胞、成纤维细胞中,IFN- $\alpha$  的表达则依赖于 RIG-I<sup>[1]</sup>。不同细胞间 TLR 与 RIG 的相互作用对于机体抵御病毒侵袭是十分重要的。当小鼠鼻腔受到 NDV 感染后,机体主要通过 RIG 诱导激活巨噬细胞(AM)、cDC 来分泌 IFN- $\alpha$ 。但有趣的是,在 AM 功能缺失后,机体则主要通过 pDC 的活化来产生 IFN- $\alpha$ ,这说明在 AM 不能够抵挡病毒侵袭情况下,pDC 同样能够起到抗病毒作用<sup>[26]</sup>。也就是说当病毒通过躲避机制抑制 RLR 信号通路后,pDC 能够作为后备起到抗病毒的作用。

TLR3 和 RIG-I 能够识别丙型肝炎病毒(HCV)。HCV 通过病毒中的 NS3-NS4A 蛋白酶剪

切 TRIF 和 IPS-1,影响相应的 TLR3 和 RIG-I 的信号通路,逃避 IFN- $\alpha$  对病毒的反应<sup>[27]</sup>,最终导致肝细胞中 IFN- $\alpha$  的表达被抑制。但同时受到 HCV 感染的肝细胞能与 pDC 接触,将 HCV 病毒的表型传递给 pDC,从而激活 TLR7,分泌大量的 IFN- $\alpha$ ,抑制病毒的复制<sup>[28]</sup>。

#### 4 Toll 样受体靶向药物研究进展

TLR 能够介导和传递与感染、炎症及免疫相关的众多信号通路,为这类疾病防治和药物研发提供了重要的潜在靶点(表 1)。

表 1 Toll 样受体靶向药物的研究现状

类别	受体	化合物	疾病
激动剂	TLR3	Rintatolimod	CFS、HBV、HIV、流感、急性呼吸道综合征
	TLR4	MPL	乙肝、人乳头瘤病毒
	TLR5	VAX-402	季节性及洲际流感
		CBLB-502	放射损伤
	TLR7	ANA773	HCV
	TLR9	IMO2125	HCV
		SD-401	HCV
		HEPLISAV	HBV
	TLR7、TLR9	R-848	HCV
拮抗剂	TLR2	OPN-305	SLE、糖尿病、阿尔茨海默病
		TLR4	Eritoran
	TLR4	E5531	内毒素血症
		TAK242	脓毒症
		AV411	慢性疼痛
	TLR9	HCQ	SLE、RA
	TLR7、TLR8	IMO-3100	SLE、RA、硬化病

**4.1 TLR 激动剂药物抗感染** TLR3 激动剂 Rintatolimod 能够治疗慢性疲劳综合征(CFS)、HBV、HCV、HIV,以及流感、急性呼吸道综合征等<sup>[29]</sup>。这类具有 dsRNA 结构的分子能够通过调节细胞内 RNase L 的表达水平来抵御病毒的侵袭<sup>[30]</sup>。

TLR4 激动剂 MPL(monophosphoryl lipid A)可作为一种免疫佐剂与乙肝疫苗或人乳头瘤病毒疫苗联合使用<sup>[31]</sup>,能够有效降低 LPS 毒性和 TLR4 通路中依赖于 TRIF 诱导的 IFN- $\beta$  的表达。

TLR5 激动剂 VAX-402 能够抵御季节性及洲际流感病毒,并能有效降低流感病毒对小鼠的损害<sup>[32]</sup>。以鞭毛蛋白结构为基础,经过改造得到的多肽药物 CBLB502 对放射损伤的小鼠的造血系统和胃肠道系统均表现出较显著的保护作用,延长高剂量照射小鼠的生存期,提高低剂量照射小鼠的生存率。此外,CBLB502 与 CpG-ODN 合用能够抑制肿瘤生长。

Resiquimod(R-848)通过激活 TLR7 和 TLR8 信号

通路,诱导 IFN- $\alpha$ 、IL-12、TNF- $\alpha$  的表达,可用于治疗 HCV 和其他病毒的感染。R-848 还可激活 NK 细胞、诱导 IFN- $\gamma$  的表达,从而发挥免疫调节的作用。ANA773 作为 TLR7 的激动剂能够有效提高免疫功能,清除受感染的细胞,从而达到治疗 HCV 的效果<sup>[33]</sup>。

IMO-2125 作为 TLR9 的激动剂,能够诱导 IFN- $\alpha$  和其他细胞因子的表达,同时,还能够激活 T 细胞和 NK 细胞<sup>[34]</sup>。SD-401 和 HEPLISAV 也都是 TLR9 的激动剂,能够有效治疗 HCV 和 HBV<sup>[35]</sup>,其中 SD-101 已经进入一期临床试验。

**4.2 TLR 拮抗剂药物抗感染** TLR 拮抗剂属于免疫抑制剂,可用于治疗免疫系统异常活化的疾病,如脓毒症(sepsis)、系统性红斑狼疮(SLE)、类风湿关节炎(RA)等。

Eritoran 和 E5531 都是一类脂质 A 的类似物,能够阻断细胞培养中 LPS 的作用。E5531 与抗生素联合应用能对致死剂量的 LPS 和大肠杆菌感染的小鼠具有保护作用,阻断健康人群静脉注射 LPS 后对内毒素的反应。Eritoran 发挥 LPS 拮抗剂的作用,其作用机制是与 TLR4-MD2 复合物结合,在不触发细胞内信号通路级联反应的情况下,使 NF- $\kappa$ B 核易位,下调细胞内促炎因子的生成。TAK242 通过直接与 TLR4 胞内域的特异氨基酸(半胱氨酸 747)结合抑制 TLR4 信号转导,从而抑制 TNF- $\alpha$ 、IL-6、IL-8 等细胞因子的产生<sup>[36]</sup>。Ibuprofen (AV411) 作为 TLR4 的拮抗剂能够治疗慢性疼痛等疾病<sup>[37]</sup>,通过抑制促炎因子 TNF- $\alpha$ 、IL-6 表达,促进抗炎因子 IL-10 的表达<sup>[38]</sup>。OPN-305 作为 TLR2 特异性的单克隆抗体,能够抑制由 TLR2 引起的促炎因子的表达,可以治疗 SLE、糖尿病、阿尔茨海默症等<sup>[39]</sup>。实验证实抗体对心肌缺血、再灌注损伤以及其他炎症和自身免疫疾病的小鼠模型都具有显著疗效<sup>[40]</sup>。氢化奎宁(HCQ)是 TLR9 的拮抗剂,并且能部分拮抗 TLR7 和 TLR8,能够治疗 SLE、RA 等疾病<sup>[41]</sup>。IMO-3100 是另一类 TLR7 和 TLR9 的拮抗剂,能够治疗自身免疫性疾病,包括 SLE、RA、硬化症等<sup>[42]</sup>。

#### 5 展望

过去的几十年中,人们逐渐了解天然免疫对微生物病原体的识别与响应机制,并获得了巨大的进步。TLRs 和其他分子识别受体能够交叉识别微生物病原体上多种 PAMPs,也就是说一个 PAMP 能被多种分子识别受体所识别。这种交叉识别能力是机体天然免疫应答的前提条件。然而,由于人体系统的复杂性,人们至今仍然无法完全了解天然免疫系统是如何识别如此庞大的微生物病原体,并且如何

精细调控不同种类的分子识别受体间的交叉识别能力;人们也仍然无法了解天然免疫系统是如何精确地调控和诱导获得性免疫的。因此,人们还需要不断地努力,通过不同的试验方法,综合分析每种分子识别受体在体内体外的作用,以及比较它们之间的相同点和不同点,才能逐渐了解这个复杂而又庞大的生物过程。

### 【参考文献】

- [1] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity [J]. *Cell*, 2006, 124(4): 783-802.
- [2] Kawai T, Akira S. The role of pattern-recognition receptors in innate immunity: update on Toll-like receptors [J]. *Nat Immunol*, 2010, 11(5): 373-384.
- [3] Elinav E, Strowig T, Henao-Mejia J. Regulation of the antimicrobial response by NLR proteins [J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 665-679.
- [4] Loo YM, Gale M. Immune signaling by RIG-I-like receptors [J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 680-692.
- [5] Osorio F, Reis-e-Sousa C. Myeloid C-type lectin receptors in pathogen recognition and host defense [J]. *Immunity*, 2011, 34(5): 651-664.
- [6] Adachi K, Tsutsui H, Kashiwamura S. Plasmodium berghei infection in mice induces liver injury by an IL-12-and Toll-like receptor/myeloid differentiation factor 88-dependent mechanism [J]. *J Immunol*, 2001, 167(10): 5928-5934.
- [7] Beutler BA. TLRs and innate immunity [J]. *Blood*, 2009, 113(7): 1399-1407.
- [8] Blasius AL, Beutler B. Intracellular toll-like receptors [J]. *Immunity*, 2010, 32(3): 305-315.
- [9] Pifer R, Benson A, Sturge CR. UNC93B1 is essential for TLR11 activation and IL-12-dependent host resistance to *Toxoplasma gondii* [J]. *J Bio Chem*, 2011, 286(5): 3307-3314.
- [10] Kobayashi K, Hernandez LD, Galan JE. IRAK-M is a negative regulator of Toll-like receptor signaling [J]. *Cell*, 2002, 110(2): 191-202.
- [11] Barton GM, Kagan JC. A cell biological view of Toll-like receptor function: regulation through compartmentalization [J]. *Nat Rev Immunol*, 2009, 9(8): 535-542.
- [12] Sasai M, Linehan MM, Iwasaki A. Bifurcation of Toll-like receptor 9 signaling by adaptor protein 3 [J]. *Science*, 2010, 329(5998): 1530-1534.
- [13] Haas T, Metzger J, Schmitz F. The DNA sugar backbone 2' deoxyribose determines toll-like receptor 9 activation [J]. *Immunity*, 2008, 28(3): 315-323.
- [14] Park B, Buti L, Matsuwaki T. Granulin is a soluble cofactor for toll-like receptor 9 signaling [J]. *Immunity*, 2011, 34(4): 505-513.
- [15] Mancuso G, Gambuzza M, Midiri A. Bacterial recognition by TLR7 in the lysosomes of conventional dendritic cells [J]. *Nat Immunol*, 2009, 10(6): 587-594.
- [16] Miao EA, Andersen-Nissen E, Warren SE. TLR5 and Ipaf: dual sensors of bacterial flagellin in the innate immune system [J]. *Se-min Immunopathol*, 2007, 29(3): 275-288.
- [17] Gerold G, Zychlinsky A, de Diego JL. What is the role of Toll-like receptors in bacterial infections [J]. *Semin Immunol*, 2007, 19(1): 41-47.
- [18] Weiss DS, Raupach B, Takeda K. Toll-like receptors are temporally involved in host defense [J]. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4463-4469.
- [19] Feuillet V, Medjane S, Mondor I. Involvement of Toll-like receptor 5 in the recognition of flagellated bacteria [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2006, 103(33): 12487-12492.
- [20] Saiga H, Shimada Y, Takeda K. Innate immune effectors in mycobacterial infection [J]. *Clin Develop Immunol*, 2011, 2011: 347594.
- [21] Hölscher C, Reiling N, Schaible UE. Containment of aerogenic *Mycobacterium tuberculosis* infection in mice does not require MyD88 adaptor function for TLR2, 4 and 9 [J]. *Eur J Immunol*, 2008, 38(3): 680-694.
- [22] Gandotra S, Jang S, Murray PJ. Nucleotide-binding oligomerization domain protein 2-deficient mice control infection with *Mycobacterium tuberculosis* [J]. *Infect Immun*, 2007, 75(11): 5127-5134.
- [23] Dorhoi A, Desel C, Yeremeev V. The adaptor molecule CARD9 is essential for tuberculosis control [J]. *J Exp Med*, 2010, 207(4): 777-792.
- [24] Reizis B, Bunin A, Ghosh HS. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions [J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29: 163-183.
- [25] Lee HK, Lund JM, Ramanathan B. Autophagy-dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells [J]. *Science*, 2007, 315(5817): 1398-1401.
- [26] Kumagai Y, Takeuchi O, Kato H. Alveolar macrophages are the primary interferon- $\alpha$  producer in pulmonary infection with RNA viruses [J]. *Immunity*, 2007, 27(2): 240-252.
- [27] Lemon SM. Induction and evasion of innate antiviral responses by hepatitis C virus [J]. *J Biol Chem*, 2010, 285(30): 22741-22747.
- [28] Shiina M, Rehmann B. Cell culture-produced hepatitis C virus impairs plasmacytoid dendritic cell function [J]. *Hepatology*, 2008, 47(2): 385-395.
- [29] Jasani B, Navabi H, Adams M. Ampligen: a potential toll-like 3 receptor adjuvant for immunotherapy of cancer [J]. *Vaccine*, 2009, 27(25): 3401-3404.
- [30] Navabi H, Jassni B, Reece A. A clinical grade poly I: C-analogue (Ampligen) promotes optimal DC maturation and Th1-type T cell responses of healthy donors and cancer patients *in vitro* [J]. *Vaccine*, 2009, 27(1): 107-115.
- [31] Krieg AM. Toll-free vaccines [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25(3): 303-305.
- [32] Huleatt JW, Nakaar V, Desai P. Potent immunogenicity and efficacy of a universal influenza vaccine candidate comprising a recombinant fusion protein linking influenza M2e to the TLR5 ligand flagellin [J]. *Vaccine*, 2008, 26(2): 201-214.
- [33] Kronenberger B, Zeuzem S. Current and future treatment options for HCV [J]. *Ann Hepatol*, 2009, 8(2): 103-112.

· 个案报道 ·

## MRI 增强检查钆贝葡胺注射液致药疹 1 例

金 玲,李俊香(兰州军区乌鲁木齐总医院保健科,新疆 乌鲁木齐 830000)

[中图分类号] R969.3 [文献标志码] D [文章编号] 1006-0111(2014)05-0400-01  
[DOI] 10.3969/j.issn.1006-0111.2014.05.026

### 1 病例报告

患者,女,71岁,2013年2月25日在兰州军区乌鲁木齐总医院门诊查体,腹部B超检查示右肝内胆管可见5 mm×5 mm增强光团,肝内胆管结石待查而入院。放射科行肝脏MRI平扫加增强检查,查体:T 36.2℃,P 62次/min, BP 130/60 mmHg, HR 16次/min。一般情况好,胆囊及左半肝切除术后4年多,高血压病3年,无过敏史及心脏病史。行钆贝葡胺15 ml前臂静脉注射后10 min,患者出现头晕、恶心、胸闷,全身出现发热感,面色潮红,唇绀,全身皮肤可见大小不等、形态不一的红色片状水肿性红斑,风团伴瘙痒,呼吸急促;P 112次/min, BP 150/90 mmHg。诊断为钆贝葡胺注射液过敏反应,立即给予氧气吸入3 L/min,异丙嗪25 mg肌内注射,地塞米松10 mg入壶,口服氯苯那敏4 mg/次,3次/d。30 min后生命体征平稳,双肺未闻及干、湿啰音,急诊化验血、尿常规正常,全身皮疹较前减轻,安全返回病房。第2天皮疹基本消失,瘙痒明显好转,3 d后痊愈。

### 2 讨论

钆贝葡胺广泛用于肝脏和中枢神经系统的诊断性磁共振成像(MRI)的顺磁性对比剂,它可以改善病变的检出,提高影像学诊断的正确率,使用较为安全。但临床反馈偶有不良反应发生,主要表现为:消化系统(恶心、呕吐、腹泻),呼吸系统(呼吸困难、喉头水肿),神经系统(头痛、肢体麻木),皮肤瘙痒、面部潮红及局部红肿过敏反应。尽管该药临床副作用小,但使用时也应警惕,注意预防各种过敏反应,做好应急措施。

### 【参考文献】

- [1] 苏家贵,田梅. 碘帕醇造影剂引起的不良反应例报告[J]. 中国新药杂志, 2009, 18(19): 1919-1920.
- [2] 李俊山,樊双义,温筱煦. 葡萄糖酸依诺沙星注射液致过敏性休克[J]. 药物不良反应杂志, 2005, 7(6): 465.
- [3] 刘安平,王宝玲,张在坦. 接种乙肝疫苗致严重荨麻疹[J]. 药物不良反应杂志, 2005, 7(6): 465.

[收稿日期] 2013-04-12 [修回日期] 2013-12-02  
[本文编辑] 李睿昊

### (上接第328页)

- [34] Agrawal S, Kandimalla ER. Synthetic agonists of Toll-like receptors 7, 8 and 9[J]. Biochem Soc Trans, 2007, 35(Pt 6): 1461-1467.
- [35] Barry M, Cooper C. Review of hepatitis B surface antigen-1018 ISS adjuvant-containing vaccine safety and efficacy[J]. Expert Opin Biol Ther, 2007, 7(11): 1731-1737.
- [36] Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of TAK-242 for the treatment of severe sepsis[J]. Crit Care Med, 2010, 38(8): 1685-1694.
- [37] Ledebner A, Liu T, Shumilla JA. The glial modulatory drug AV411 attenuates mechanical allodynia in rat models of neuropathic pain[J]. Neuron Glia Biol, 2006, 2(4): 279-291.
- [38] Ledebner A, Hutchinson MR, Watkins LR. Ibudilast (AV-411) a new class therapeutic candidate for neuropathic pain and opioid

withdrawal syndromes[J]. Expert Opin Invest Drugs, 2007, 16(7): 935-950.

- [39] Urbanaviciute V, Furnrohr BF, Meister S. Induction of inflammatory and immune responses by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE[J]. J Exp Med, 2008, 205(13): 3007-3018.
- [40] Arslan F, de Kleijn DP, Timmers L. Bridging innate immunity and myocardial ischemia/reperfusion injury: the search for therapeutic targets[J]. Curr Pharm Des, 2008, 14(12): 1205-1216.
- [41] Sun S, Rao NL, Venable J. TLR7/9 antagonists as therapeutics for immune-mediated inflammatory disorders[J]. Inflamm Allergy Drug Targets, 2007, 6(4): 223-235.
- [42] Hennessy EJ, Parker AE, O'Neill LA. Targeting Toll-like receptors: emerging therapeutics[J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(4): 293-307.

[收稿日期] 2013-04-14 [修回日期] 2014-03-21  
[本文编辑] 陈静

[作者简介] 金玲,主管护师. Tel: 15999102555, E-mail: 121813620@qq.com.