

# TOLL 样受体 2、4 及其介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路参与类风湿关节炎发病的研究进展

龚辉<sup>1</sup>, 邓奕辉<sup>2</sup>, 王衡新<sup>3</sup>, 宋志林<sup>3</sup>

(1. 湖南中医药大学附属中西医结合医院, 湖南 长沙 410006;

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙 410007;

3. 湖南天地恒一制药有限公司, 湖南 长沙 410331)

**摘要** 自身免疫激活导致的炎症反应是类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)发病的关键。TOLL 样受体(toll-like receptors, TLRs)中的 TLR2、TLR4 及其介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路能诱发机体炎症反应、介导炎症因子表达,参与了 RA 的发病。本文对近年来关于 TLR2、TLR4 及其介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路参与 RA 发病的研究进展进行了综述。

**关键词** 关节炎; 类风湿; Toll 样受体 2; Toll 样受体 4; NF- $\kappa$ B; 信号传导; 综述

类风湿关节炎(rheumatoid arthritis, RA)是一种自身免疫性疾病,主要表现为对称性关节滑膜持续性炎症,可导致难以恢复的关节功能障碍,形成永久性残疾<sup>[1-3]</sup>。目前人们对于 RA 的病因和发病机制尚未完全了解。研究<sup>[4-6]</sup>表明 TOLL 样受体(toll-like receptors, TLRs)参与免疫起始环节,可通过识别病原相关分子模式激活相关信号通路,诱发机体的炎症反应,导致 RA 的发生。本文对近年来关于 TLR2、TLR4 及其介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路参与 RA 发病的研究进展进行综述。

## 1 RA 的发病机制

RA 发病的关键在于自身免疫激活,随后炎症因子和炎症介质释放,滑膜炎症发生。RA 早期天然免疫系统激活,一方面局部抗原递呈,在滑膜中使组织细胞释放炎症因子,导致滑膜炎症发生,引起组织损伤;另外,移行到中枢淋巴器官的树突状细胞将抗原递呈并与 T 细胞受体相互作用激活 T 细胞, T 细胞激活 B 细胞,获得性免疫激活,滑膜炎症发生。RA 进展到破坏期,多种 T 细胞介导的自身免疫反应发生并可能长期维持<sup>[7-8]</sup>。TLRs 参与了巨噬细胞、树突状细胞、T 细胞、B 细胞等免疫细胞的功能调节。

## 2 TLR2、TLR4 参与 RA 发病的机制

TLRs 是一种 I 型跨膜受体,其细胞外氨基末端

有一个富含亮氨酸重复单位的区域,细胞内羧基末端是 Toll/白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)受体结构域(toll-IL-1 receptor domain, TIR)。活化的 TLRs 通过其羧基末端 TIR 与髓样分子 88(myeloid differentiation primary response protein 88, MyD88)结合形成复合物,随后活化 IL-1 受体相关激酶,与肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)受体相关因子-6、转化生长因子- $\beta$  活化激酶 1 结合,进而激活转录因子 NF- $\kappa$ B,启动包括白介素在内的一系列炎症因子的表达,产生炎症级联反应<sup>[9]</sup>。目前在哺乳动物中已鉴定出的 TLR 有 14 种,其中人 TLR 有 11 种<sup>[10]</sup>。TLR2、TLR4 及其介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路与人类相关最为密切<sup>[11-12]</sup>。

细胞膜是 TLR2、TLR4 的主要表达部位。RA 患者滑膜组织及滑膜成纤维细胞、外周血单核细胞、滑液 CD14+巨噬细胞中 TLR2、TLR3、TLR4、TLR7 的表达均有增加<sup>[13]</sup>。TLR2、TLR4 mRNA 及其蛋白在 RA 患者外周血单核细胞中的表达明显增加<sup>[8,14]</sup>。TLR4 是第一个被发现的针对最常见的细菌脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)应答的主要分子。小鼠敲除 TLR4 后对 LPS 几乎无应答,胶原诱导产生的关节炎症明显轻于未敲除基因的小鼠,证实 TLR4 在 RA 的发病中起到重要作用<sup>[15]</sup>。TLR2 因其识别范围较广在关于 RA 发病机制的研究中更为重要。Eser 等<sup>[16]</sup>的研究发现 RA 患者外周血中 TLR2、IL-6 mRNA 的表达分别较健康成人高出 3.8 倍和 6.8 倍。活动期 RA 患者血液和滑液单核细胞中 TLR2、TLR9 呈高表达,可

基金项目:湖南省自然科学基金面上项目(2017JJ2190)

通讯作者:王衡新 E-mail:942018305@qq.com

本文第一作者龚辉为湖南中医药大学在站博士后

反应性引起炎症因子合成增加<sup>[17]</sup>。

### 3 NF- $\kappa$ B 信号通路参与 RA 发病的机制

NF- $\kappa$ B 几乎在所有细胞中均有表达,是炎症反应、自身免疫和细胞增殖、凋亡中的重要转录因子<sup>[18]</sup>。NF- $\kappa$ B 信号通路是炎症发生发展的主要通路<sup>[19]</sup>。调控炎症因子的转录是 NF- $\kappa$ B 最主要的功能<sup>[20]</sup>。在静息状态下,NF- $\kappa$ B 位于细胞胞质中,和抑制蛋白 I $\kappa$ B 形成复合物;在应激状态下,I $\kappa$ B 磷酸化,NF- $\kappa$ B 释放并进入细胞核,与不同基因启动区结合,引起下游炎症因子的表达。NF- $\kappa$ B 的过度活化最终会引起许多疾病的发生<sup>[20]</sup>。

NF- $\kappa$ B 是目前发现的 TLR2、TLR4 活化后的共同下游分子,也是关键效应分子之一。TLR2、TLR4 通过活化 NF- $\kappa$ B 通路使其转入核内,启动和放大炎症反应,导致炎症因子 IL-6、IL-17、IL-1 等呈“瀑布式”释放,导致滑膜炎的产生。80% 的 RA 患者在长期持续的炎症刺激下,在确诊 1 年内会出现骨侵蚀,而炎症因子是骨侵蚀的强力调节剂<sup>[21]</sup>。在 RA 患者的血清和关节液中均可检测出 IL-1、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-17<sup>[22-23]</sup>。IL-1 是一个滑膜炎和血管翳形成的关键因子。IL-6 被认为是 RA 发病过程中的一个关键致病因子,能刺激 T 细胞和 B 细胞活化,增加单核细胞和中性粒细胞的反应,增强炎症细胞的浸润作用。IL-6 在 RA 炎症、骨侵蚀及心血管疾病的发生中均扮演重要角色<sup>[24]</sup>。TNF- $\alpha$  与 IL-1 $\beta$  是导致 RA 关节软骨破坏的最重要的细胞因子,也是导致患者疼痛产生和持续的主要原因<sup>[25-27]</sup>。IL-17 参与软骨基质形成,还能促进滑膜血管增生,形成血管翳,从而加重关节破坏<sup>[28-29]</sup>。此外,炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-17 和破骨细胞活性相关,可促进骨降解和抑制骨形成,从而加速 RA 的病变进展<sup>[30]</sup>。糖皮质激素类药物缓解关节肿胀和疼痛的作用正是通过抑制 Th1 细胞分泌炎症因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$  和 IL-17 实现的<sup>[31]</sup>。

### 4 小 结

自身免疫激活导致的炎症反应是 RA 发病的关键。通过诱发机体炎症反应、介导炎症因子表达,TLR2、TLR4 及其介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路在 RA 的发病中起到重要作用。进一步对 TLR2、TLR4 及其介导的 NF- $\kappa$ B 信号通路参与 RA 发病的机制进行研究,探索以此为靶点的治疗药物,将是今后 RA 研究

的重点之一。

### 5 参考文献

- [1] 孙志岭,王玲,王富强,等. 类风湿关节炎寒湿痹阻证患者血清蛋白组学分析[J]. 中国中西医结合杂志,2013,33(7):901-905.
- [2] BAILLET A,GOSSEC L,CARMONA L,et al. Points to consider for reporting,screening for and preventing selected comorbidities in chronic inflammatory rheumatic diseases in daily practice: a EULAR initiative[J]. Ann Rheum Dis,2016,75(6):965-973.
- [3] BOISSIER MC,SEMERANO L,CHALLAL SA,et al. Rheumatoid arthritis: From autoimmunity to synovitis and joint destruction[J]. J Autoimmun,2012,39(3):222-228.
- [4] HASAN M,GRUBER E,CAMERON J,et al. TLR9 stability and signaling are regulated by phosphorylation and cell stress[J]. J Leukoc Biol,2016,100(3):525-533.
- [5] MILLER AH,VAYTTADEN SJ,AL-KHODOR S,et al. Assay development for Image-Based quantification of intracellular bacterial replication and analysis of the innate immune response to infection[J]. Assay Drug Dev Technol,2015,13(9):515-528.
- [6] WANG JP,LIN DY,PENG H,et al. Cancer-derived immunoglobulin G promotes LPS-induced proinflammatory cytokine production via binding to TLR4 in cervical cancer cells[J]. Oncotarget,2014,5(20):9727-9743.
- [7] ZHANG HC,LIU MX,WANG EP,et al. Effect of sinomenine on the expression of rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes MyD88 and TRAF6[J]. GMR,2015,14(4):18928-18935.
- [8] HAMERMAN JA,POTTLE J,NI MJ,et al. Negative regulation of TLR signaling in myeloid cells-implications for autoimmune diseases[J]. Immunol Rev,2016,269(1):212-227.
- [9] WADA J,MAKINO H. Innate immunity in diabetes and diabetic nephropathy[J]. Nat Rev Nephrol,2016,12(1):13-26.
- [10] LU CC,KUO HC,WANG FS,et al. Upregulation of TLRs and IL-6 as a marker in human colorectal cancer[J]. Int J Mol Sci,2015,16(1):159-177.
- [11] ULTAIGH SN,SABER TP,MCCORMICK J,et al. Blockade of Toll-like receptor 2 prevents spontaneous cytokine release from rheumatoid arthritis ex vivo synovial explant cultures[J]. Arthritis Res Ther,2011,13(1):33.
- [12] 钱雷,汪晓莺,吕丽君,等. 类风湿性关节炎患者早期外周血单个核细胞 Toll 样受体 2、4 表达及意义[J]. 检验医学,2012,27(8):659-662.

- [13] 吕社民,孟列素,朱文华. Toll 样受体参与类风湿性关节炎发病机制的研究进展[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2014, 35(4): 423-428.
- [14] 蔡辉,张群燕,姚茹冰. 脂多糖对类风湿关节炎患者外周血单核细胞 TLR2、TLR4 mRNA 及其蛋白表达的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(1): 68-70.
- [15] 吴燕燕,王易. Toll 样受体信号通路中 MyD88 的研究进展[J]. 免疫学杂志, 2012, 28(3): 262-265.
- [16] ESER B, SAHIN N. Evaluation of toll-like receptor-2 and 4 and interleukin-6 gene expressions in Turkish rheumatoid arthritis patients [J]. Clin Rheumatol, 2016, 35(11): 2693-2697.
- [17] LACERTE P, BRUNET A, et al. Overexpression of TLR2 and TLR9 on monocyte subsets of active rheumatoid arthritis patients contributes to enhance responsiveness to TLR agonists[J]. Arthritis Res Ther, 2016, 18(1): 1-14.
- [18] 章平衡,刘健,谈冰,等. 类风湿性关节炎患者高凝血状态与核因子  $\kappa$ B 活化及致炎因子增加有关[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2016, 32(3): 364-368.
- [19] LI J, LI J, CHEN R, et al. Targeting NF- $\kappa$ B and TNF- $\alpha$  activation by electroacupuncture to suppress collagen-induced rheumatoid arthritis in model Rats [J]. Altern Ther Health Med, 2015, 21(4): 26-34.
- [20] 郭江燕,高梓珊,姜姝姝,等. IL-17 和 NF- $\kappa$ B 通路与类风湿性关节炎的相关性研究[J]. 长春中医药大学学报, 2015, 31(1): 192-194.
- [21] VISSER H, LE CESSIE S, VOS K, et al. How to diagnose rheumatoid arthritis early: a prediction model for persistent (erosive) arthritis [J]. Arthritis Rheum, 2002, 46(2): 357-365.
- [22] KOKEBIE R, AGGARWAL R, LIDDER SA, et al. The role of synovial fluid markers of catabolism and anabolism in osteoarthritis, rheumatoid arthritis and asymptomatic organ donors [J]. Arthritis Res Ther, 2011, 13(2): 50.
- [23] ABDEL MEGUID MH, HAMAD YH, SWILAM RS, et al. Relation of interleukin-6 in rheumatoid arthritis patients to systemic bone loss and structural bone damage [J]. Rheumatol Int, 2013, 33(3): 697-703.
- [24] 王银萍,李洋. 白细胞介素-6 生物学功能及其生物制剂在风湿病领域的应用[J]. 中华临床免疫和变态反应杂志, 2016, 10(1): 63-68.
- [25] GANESAN R, HARI MD, RASOOL M. Majoon ushba, a polyherbal compound ameliorates rheumatoid arthritis via regulating inflammatory and bone remodeling markers in rats [J]. Cytokine, 2016, 77(3): 115-126.
- [26] 杜健,朴春浩,杨铭. 苍芎通痹方对类风湿性关节炎患者 TNF- $\alpha$ 、IL-1 的影响[J]. 中医药信息, 2018, 35(3): 85-87.
- [27] ATZENI F, MASALA IF, SALAFFI F, et al. Pain in systemic inflammatory rheumatic diseases [J]. Best Pract Res Clin Rh, 2015, 29(1): 42-52.
- [28] 周大兵,王瑞琳,徐瑾,等. 类风湿性关节炎滑膜组织中 IL-17 和 IL-10 的表达及意义[J]. 临床与实验病理学杂志, 2014, 30(5): 527-530.
- [29] BENEDETTI G, MIOSEC P. Interleukin 17 contributes to the chronicity of inflammatory diseases such as rheumatoid arthritis [J]. Eur J Immunol, 2014, 44(2): 339-347.
- [30] RUSCITTI P, CIPRIANI P, CARUBBI F, et al. The role of IL-1 $\beta$  in the bone loss during rheumatic diseases [J]. Mediators Inflamm, 2015: 782382.
- [31] FERREIRA JF. Alaa abdelkhalik ahmed mohamed, Paul emery. glucocorticoids and rheumatoid arthritis [J]. Rheum Dis Clin North Am, 2016, 42(1): 33-46.

(收稿日期:2018-04-12 本文编辑:杨雅)

(上接第 28 页)

- [14] 闵正,马勇,闵文. 小重量持续骨盆牵引治疗青少年腰椎间盘突出 15 例 [J]. 中国中医骨伤科杂志, 2006, 14(5): 61-62.
- [15] 张树昆. 牵引加脊柱推拿治疗青少年腰椎间盘突出 33 例体会 [J]. 按摩与导引, 2009, 25(2): 37-38.
- [16] 章荣. 63 例青少年腰椎间盘突出症康复治疗疗效分析及临床病因初探 [J]. 临床医学, 2012, 32(9): 13-14.
- [17] 张帮可,卢旭华. 青少年腰椎椎间盘突出症流行病学及病因学研究进展 [J]. 脊柱外科杂志, 2015, 13(4): 247-249.
- [18] 刚毅. 青少年腰椎间盘突出症的特点和临床治疗分析 [J]. 当代医学, 2012, 18(30): 90-91.
- [19] DANG L, LIU Z. A review of current treatment for lumbar disc herniation in children and adolescents [J]. Eur Spine J, 2010, 19(2): 205-214.
- [20] 郎海洋. 青少年腰椎间盘突出症的临床研究 [D]. 新乡: 新乡医学院, 2015.
- [21] 张帮可,卢旭华. 青少年腰椎间盘突出症的临床治疗进展 [J]. 中国骨与关节外科, 2014, 7(6): 529-532.

(收稿日期:2018-04-02 本文编辑:时红磊)