

# Toll样受体2在器官移植中的研究进展

陈继承 蔡志明 牟丽莎

**【摘要】** Toll样受体(TLR)2在先天性免疫和适应性免疫中都起着重要作用,近年来,越来越多的文献报道TLR2与移植排斥反应密切相关,针对TLR2信号系统的相关免疫抑制靶点研发的免疫抑制剂可能会减轻器官移植术后的排斥反应。本文综述了TLR2在缺血-再灌注损伤、同种器官移植以及异种器官移植中的近期研究进展。

**【关键词】** 器官移植; Toll样受体2; 免疫排斥反应; 免疫抑制剂; 异种器官移植; 缺血-再灌注损伤; 同种器官移植

**【中图分类号】** R617 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445(2018)03-0015-03

器官移植是治疗终末期重大疾病的终极治疗手段,但是在移植过程中经常伴随着移植排斥反应,导致移植效果不佳。近些年来,移植排斥反应的发生机制不断被文献所报道。目前, Toll样受体(Toll like receptor, TLR)家族在移植排斥反应中的作用越来越被人们重视,本文就TLR2在器官移植中的近期研究进展作一综述。

## 1 Toll样受体家族

TLR家族广泛分布在不同的种属中,均属于I型跨膜蛋白,其胞内结构(TIL区)与白细胞介素受体I结构相似,可介导胞内的信号传导,其胞外区域(LRR区)富含亮氨酸拉链结构,能够识别配体<sup>[1]</sup>。TLR家族成员分子(TLR1~TLR10)可表达在免疫细胞、内皮细胞以及上皮细胞中,在机体的先天性免疫和适应性免疫中都起着十分重要的作用。不同的TLR可激活不同的配体,其识别相应配体会激活下游信号通路,发挥相应的功能作用。

TLR家族中的TLR2除了可以被来源于病原菌释放的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)激活以外,还可以在机体移植、外伤等情况时,被危险信号相关分子模式(danger-associated molecular patterns, DAMPs)所激活。激活后的TLR2在胞内二聚化,并与下游的髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)、MyD88接头蛋白形成复合体,激活核因子(NF)- $\kappa$ B信号通路,从而引起炎症因子的分泌<sup>[2-3]</sup>。

## 2 TLR2与缺血-再灌注损伤

肝脏、肾脏和心脏等器官移植过程中因不可避免冷、热缺血,易产生缺血-再灌注损伤,这些损伤可活化先天性免疫系统,影响移植物损伤修复,并参与急、慢性排斥反应<sup>[4]</sup>。先天性免疫系统在缺血-再灌注损伤中起着十分重要的作用,而TLR家族分子在先天性免疫系统中的作用尤其关键。已有研究表明TLR2能参与器官的缺血-再灌注损伤过程,但具体的作用机制仍存在一些争议。

肝脏是缺血-再灌注损伤的频发器官,常见于失血性休克、肝切除术和肝移植等,肝缺血-再灌注损伤程度直接影响到移植手术的成功率。大量文献报道了TLR4在肝缺血-再灌注过程的作用,而关于TLR2的报道相对较少<sup>[5-7]</sup>。Huang等<sup>[8]</sup>通过对大鼠的实验研究发现,血红素氧合酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)可以直接抑制TLR2/TLR4信号通路的激活以及上调TLR2的负性调节因子,进而在肝脏的缺血-再灌注过程中起保护作用。Liu等<sup>[9]</sup>在大鼠的缺血-再灌注实验中发现,与单纯的注射生理盐水相比,促红细胞生成素(erythropoietin, EPO)处理大鼠后,其肝脏的转氨酶水平和病理变化显著改善,EPO的这一作用是通过抑制TLR2信号通路和降低炎症因子的表达来实现的。Yamamoto和Tajima<sup>[10]</sup>则认为TLR2/TLR4的配体高迁移率组蛋白B1(high-mobility group box-1, HMGB1)是急性肝衰竭的有效治疗靶点。

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.03.015

基金项目:国家重点研发计划(2017YFC1103704);深圳市科创委学科布局项目(JCYJ20170306092047810);深圳市高水平医学学科建设专项基金(2016031638);深圳市医疗卫生三名工程(SZSM201412020);深圳市科技计划(JCJY20160229204849975、GJHZ20170314171357556);深圳市卫生计生系统科研项目(SZXJ2017021);中国博士后科学基金面上项目(2016M602584)

作者单位:510275 广东深圳,深圳市第二人民医院

作者简介:陈继承,男,1986年生,博士后,研究方向为免疫学,Email:751761270@qq.com

通讯作者:牟丽莎,女,1983年生,博士,副研究员,研究方向为异种胰岛移植,Email:molly\_molly@163.com

另有多篇文献报道了TLR2在其他器官缺血-再灌注损伤中的作用。Leemans等<sup>[11]</sup>研究发现,小鼠肾脏再灌注以后TLR2在肾小管细胞中表达显著升高,TLR2基因敲除的小鼠肾脏结构损伤明显减轻。Selejan等<sup>[12]</sup>发现TLR2在心肌梗死患者的单核细胞中表达升高,表明TLR2表达升高的单核细胞可以迁移至心脏,发挥破坏作用。Arslan等<sup>[13]</sup>发现TLR2的中和抗体能缓解小鼠的心肌梗死情况,心肌梗死的面积与TLR2的表达水平呈正相关性。Mersmann等<sup>[14]</sup>研究发现,阻断TLR2的配体HMGB1激活可以缓解心肌缺血-再灌注损伤。

因此,在缺血-再灌注损伤中,TLR2介导的炎症反应是把双刃剑,一方面大量的炎症细胞浸润至损伤部位加重损伤,另一方面炎症细胞的浸润也有利于坏死细胞的清除和创伤后的愈合。

### 3 TLR2与同种器官移植

近年来,多方面的研究显示TLR2在同种器官移植术后的免疫排斥反应中起着重要作用。Hoffmann等<sup>[15]</sup>检测了99例肾移植患者体内TLR2的表达情况,发现TLR2在患者的肾脏微管上皮、血管内皮以及浸润的巨噬细胞和T细胞中显著升高,此外作者也在大鼠的同种肾移植中发现,TLR2在移植术后第6日急性排斥反应期就开始显著升高,这一过程持续到第28日,表明TLR2在其中可能起着重要作用。Farrar等<sup>[16]</sup>在小鼠的同种肾移植模型中发现,与对照组相比,TLR2受体阻断组的小鼠肾功能得到显著改善,其形态结构也有明显好转。

造血干细胞移植容易导致肝脏铁负荷,Li等<sup>[17]</sup>研究发现,铁负荷可以诱导肝细胞上的TLR2信号通路激活,进而引发炎症反应。Chi等<sup>[18]</sup>研究发现髓样分化蛋白-2(myeloid differentiation protein-2, MD-2)基因敲除可减轻肝移植术后的肺急性损伤,这一作用是通过抑制TLR2/TLR4信号通路的激活来实现的。

Matsuoka等<sup>[19]</sup>在小鼠的胰岛移植模型中发现,TLR2的配体HMGB1激活在移植早期胰岛细胞的丢失中起着十分关键的作用。Krüger等<sup>[20]</sup>用小鼠进行了同种胰岛移植,研究发现将小鼠体内TLR2和TLR4特异性敲除后可以很大程度上提高移植植物在宿主内的存活率。

### 4 TLR2与异种器官移植

异种器官移植是指不同种属个体之间的移植,例如将猪或狒狒的肾脏移植到人体内以替代衰竭器官行使正常的生理功能。由于猪的一些器官在大小、解剖结构上与人类极为相近,且来源充足,异种器官移植这一领域应用前景广阔,可以极大地缓解同种器官移植供体短缺问题,但因种属之间的显著遗传差异,移植免疫排斥反应限制了异种器官移植的临床应用<sup>[21-22]</sup>。近年来,异种移植免疫排斥反应的机制不断得到阐明,TLR2在异种移植免疫排斥反应中的作用也开始引起人们的重视。

Ro等<sup>[23]</sup>将猪的胰岛细胞移植到糖尿病小鼠体内以检测TLR在移植排斥反应中的作用,结果发现通过基因敲除小鼠体内TLR2和TLR4可以改善免疫排斥反应、增加外源移植植物在宿主体内的存活时间。Li等<sup>[24]</sup>将大鼠的心脏移植到小鼠体内,在不加任何处理的情况下,由于移植排斥反应,小鼠一般会在术后6d左右死亡,而阻断TLR信号通路后可以明显延长移植植物的存活时间、减轻移植排斥反应。Rau等<sup>[25]</sup>将大鼠的神经元移植到小鼠体内,发现在小鼠中敲除TLR2和NF- $\kappa$ B,可以抑制调节性T细胞的活化和T细胞介导的免疫排斥反应。

目前TLR2在异种器官移植免疫排斥反应中的作用及其机制仍需要进一步的探索,由于移植物种属的差异,TLR2在异种移植中的作用在某些器官中可能不同于同种移植。

### 5 展望

TLR2和TLR4是TLR家族的两个核心成员,在先天性免疫和适应性免疫中都起着重要作用,已有大量文献报道了TLR4在移植排斥反应中的重要作用,而关于TLR2的研究则相对较少。近期的文献报道提示,TLR2在缺血-再灌注损伤、同种以及异种器官移植中均扮演着重要角色,其作用机制广泛而复杂。因此,阐明TLR2在移植中的作用及发生机制将会为后期免疫抑制剂的选择、移植排斥反应的改善提供十分有价值的参考。

#### 参考文献:

- [1] KANG JY, LEE JO. Structural biology of the Toll-like receptor family[J]. *Annu Rev Biochem*, 2011, 80: 917-941. DOI: 10.1146/annurev-biochem-052909-141507.
- [2] LOIARRO M, RUGGIERO V, SETTE C. Targeting TLR/IL-1R signalling in human diseases[J]. *Mediators Inflamm*, 2010: 674363. DOI: 10.1155/2010/674363.
- [3] D'ARPA P, LEUNG KP. Toll-like receptor signaling in burn wound healing and scarring[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017, 6(10): 330-343. DOI: 10.1089/wound.2017.0733.
- [4] RUSSO I, PENNA C, MUSSO T, et al. Platelets, diabetes and myocardial ischemia/reperfusion injury[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2017, 16(1): 71. DOI: 10.1186/s12933-017-0550-6.
- [5] YANG H, ZHOU H, ZHUANG L, et al. Plasma membrane-bound G protein-coupled bile acid receptor attenuates liver ischemia/reperfusion injury via the inhibition of Toll-like receptor 4 signaling in mice[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(1): 63-74. DOI: 10.1002/lt.24628.
- [6] RAO J, QIAN X, LI G, et al. ATF3-mediated NRF2/HO-1 signaling regulates TLR4 innate immune responses in mouse liver ischemia/reperfusion injury[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(1): 76-87. DOI: 10.1111/ajt.12954.
- [7] KAMO N, KE B, GHAFARI AA, et al. ASC/caspase-1/IL-1 $\beta$  signaling triggers inflammatory responses by promoting HMGB1 induction in liver ischemia/reperfusion injury[J]. *Hepatology*, 2013, 58(1): 351-362. DOI: 10.1002/hep.26320.
- [8] HUANG HF, ZENG Z, WANG KH, et al. Heme oxygenase-1 protects rat liver against warm ischemia/reperfusion injury via TLR2/TLR4-triggered

- signaling pathways[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(10): 2937-2948. DOI: 10.3748/wjg.v21.i10.2937.
- [9] LIU QS, CHENG ZW, XIONG JG, et al. Erythropoietin pretreatment exerts anti-inflammatory effects in hepatic ischemia/reperfusion-injured rats via suppression of the TLR2/NF- $\kappa$ B pathway[J]. *Transplant Proc*, 2015, 47(2): 283-289. DOI: 10.1016/j.transproceed.2014.10.045.
- [10] YAMAMOTO T, TAJIMA Y. HMGB1 is a promising therapeutic target for acute liver failure[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 11(7): 673-682. DOI: 10.1080/17474124.2017.1345625.
- [11] LEEMANS JC, STOKMAN G, CLAESSEN N, et al. Renal-associated TLR2 mediates ischemia/reperfusion injury in the kidney[J]. *J Clin Invest*, 2005, 115(10): 2894-2903.
- [12] SELEJAN S, PÖSS J, WALTER F, et al. Ischaemia-induced up-regulation of Toll-like receptor 2 in circulating monocytes in cardiogenic shock[J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(9): 1085-1094. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr377.
- [13] ARSLAN F, HOUTGRAAF JH, KEOGH B, et al. Treatment with OPN-305, a humanized anti-Toll-like receptor-2 antibody, reduces myocardial ischemia/reperfusion injury in pigs[J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2012, 5(2): 279-287. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.111.967596.
- [14] MERSMANN J, ISKANDAR F, LATSCH K, et al. Attenuation of myocardial injury by HMGB1 blockade during ischemia/reperfusion is Toll-like receptor 2-dependent[J]. *Mediators Inflamm*, 2013: 174168. DOI: 10.1155/2013/174168.
- [15] HOFFMANN U, BERGLER T, RIHM M, et al. Impact of Toll-like receptor 2 expression in renal allograft rejection[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(3): 1080-1087. DOI: 10.1093/ndt/gfq420.
- [16] FARRAR CA, KEOGH B, MCCORMACK W, et al. Inhibition of TLR2 promotes graft function in a murine model of renal transplant ischemia-reperfusion injury[J]. *FASEB J*, 2012, 26(2): 799-807. DOI: 10.1096/fj.11-195396.
- [17] LI Z, YANG N, ZHOU L, et al. A peptide tetramer Tk-tPN induces tolerance of cardiac allografting by conversion of type 1 to type 2 immune responses via the Toll-like receptor 2 signal-promoted activation of the MCP1 gene[J]. *Immunology*, 2016, 147(3): 355-366. DOI: 10.1111/imm.12569.
- [18] CHI X, ZHANG A, LUO G, et al. Knockdown of myeloid differentiation protein-2 reduces acute lung injury following orthotopic autologous liver transplantation in a rat model[J]. *Pulm Pharmacol Ther*, 2013, 26(3): 380-387. DOI: 10.1016/j.pupt.2013.02.001.
- [19] MATSUOKA N, ITOH T, WATARAI H, et al. High-mobility group box 1 is involved in the initial events of early loss of transplanted islets in mice[J]. *J Clin Invest*, 2010, 120(3): 735-743. DOI: 10.1172/JCI41360.
- [20] KRÜGER B, YIN N, ZHANG N, et al. Islet-expressed TLR2 and TLR4 sense injury and mediate early graft failure after transplantation[J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(10): 2914-2924. DOI: 10.1002/eji.201040601.
- [21] COOPER DK, DOU KF, TAO KS, et al. Pig liver xenotransplantation: a review of progress toward the clinic[J]. *Transplantation*, 2016, 100(10): 2039-2047. DOI: 10.1097/TP.0000000000001319.
- [22] 王雨, 叶学军, 何盛南, 等. 异种器官移植过程中预防 T 细胞排斥反应的研究进展[J]. *器官移植*, 2017, 8(4): 324-327. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.04.016.
- WANG Y, YE XJ, HE SN, et al. Research progress on the prevention of T cell rejection in xenotransplantation[J]. *Organ Transplant*, 2017, 8(4): 324-327. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2017.04.016.
- [23] RO H, LEE EW, HONG JH, et al. Roles of islet Toll-like receptors in pig to mouse islet xenotransplantation[J]. *Cell Transplant*, 2013, 22(9): 1709-1722. DOI: 10.3727/096368912X657684.
- [24] LI JH, ZHAO B, ZHU XH, et al. Blockade of extracellular HMGB1 suppresses xenoreactive B cell responses and delays acute vascular xenogeneic rejection[J]. *Am J Transplant*, 2015, 15(8): 2062-2074. DOI: 10.1111/ajt.13275.
- [25] RAU CS, LIN MW, WU SC, et al. Regulatory and effector helper T-cell profile after nerve xenografting in the Toll-like receptor-deficient mice[J]. *Int J Med Sci*, 2015, 12(8): 650-654. DOI: 10.7150/ijms.12304.eCollection 2015.

(收稿日期: 2018-02-15)

(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)