

TLR8 在脓毒症发病机制中的研究进展

李月 敬小青*

承德医学院附属医院

DOI:10.12238/bmtr.v7i2.13431

[摘要] 脓毒症的定义为宿主对感染的反应失调导致的危及生命的器官功能障碍,其发病机制复杂,其中免疫抑制机制在脓毒症中发挥重要作用。Toll样受体是最早发现的模式识别受体,其在识别病原体及影响免疫应答方面具有重要作用。Toll样受体8(Toll-like receptor 8,TLR8)是Toll样受体家族的一员,通过识别配体激活信号级联反应,导致促炎因子的产生,使淋巴细胞产生适应性的抗原特异性免疫反应,最终清除入侵的病原体,从而发挥抗病毒、抗细菌感染的作用。本文围绕Toll样受体8在脓毒症信号转导过程中的研究进展进行综述,以期对脓毒症的早期诊断及治疗提供新思路。

[关键词] 脓毒症; Toll样受体8; 免疫反应

中图分类号: R714.62+6 **文献标识码:** A

Research Progress of TLR8 in the Pathogenesis of Sepsis

Yue Li Xiaoqing Jing

The Affiliated Hospital of Chengde Medical University

[Abstract] Sepsis is defined as life-threatening organ dysfunction caused by a dysregulated host response to infection. Its pathogenesis is complex, and the immunosuppressive mechanism plays an important role in sepsis. Toll-like receptors are the first-discovered pattern-recognition receptors, which are of great significance in recognizing pathogens and influencing the immune response. Toll-like receptor 8 (TLR8) is a member of the Toll-like receptor family. By recognizing ligands, it activates a signal cascade reaction, leading to the production of pro-inflammatory factors, enabling lymphocytes to generate an adaptive antigen-specific immune response, ultimately clearing invading pathogens, and thus playing a role in antiviral and antibacterial infections. This paper reviews the research progress of Toll-like receptor 8 in the signal transduction process of sepsis, aiming to provide new ideas for the early diagnosis and treatment of sepsis.

[Key words] Sepsis; Toll-like receptor-8; Immune response

脓毒症是机体对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,有很高的发病率及死亡率^[1],也是儿科急症病房中常见的危重症,任何感染都可导致脓毒症的发生,其发病率、死亡率都很高^[2]。尽管近年来在脓毒症治疗中医疗技术取得了很大的进步,包括早期液体复苏、抗感染治疗、对症支持治疗、并发病的防治以及血液净化等,但脓毒症的发病率仍然在继续上升^[3]。导致这种现象的原因在于缺乏有效的治疗靶点和有效的诊断以及治疗策略,无法及时阻断疾病的发生及防止疾病的恶化,所以,脓毒症的早发现和早治疗对于改善其预后至关重要。机体的模式识别受体(pattern recognition receptor, PRR)在病原体入侵后识别病原体不同的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs),从而触发胞(核)内信号级联反应,导致促炎因子的合成及释放,趋化并聚集在受损的组织部位,刺激淋巴细胞产生适应性的抗原特异性

免疫反应,释放炎症介质,最终清除入侵的病原体^[4]。若损伤因子的作用强烈而持久,过度活化的炎症因子导致炎症级联效应,使大量炎症因子释放,形成“炎症因子风暴”,最终导致组织损伤以及多器官功能障碍综合征(multiple organs dysfunction syndrome, MODS)^[5]。研究表明,TLR8参与脓毒症的发生发展,因此,深入了解TLR8在脓毒症发病过程中的信号转导机制,有助于为脓毒症的早期诊断及治疗提供新的思路。本文对TLR8在脓毒症中信号转导机制的研究进展做一综述。

1 TLR8及其信号转导通路

模式识别受体是先天免疫的一个关键组成部分,主要包括:TLR、C型凝集素受体(C-type lectin receptors, CLRs)、核苷酸结合寡聚化结构域样受体(nucleotide oligomerization domain, NLRs)以及细胞内的DNA传感器等。Toll样受体是PRR之一,可识别未甲基化双链DNA(CpG)、脂蛋白、脂多糖(lipopolysaccharides,

LPS) 以及双链RNA (dsRNA) 病毒以及鞭毛蛋白等^[6]。目前已经发现13种TLRs, 其中TLR1-TLR10存在于人类中, 所有TLR均属于I型跨膜糖蛋白家族, 由三个结构域组成, 即用于识别病原体相关分子模式的细胞外结构域 (Extracellular domain, ECD)、跨膜结构域 (Transmembrane domain, TMD) 和用于启动下游信号传导的细胞内Toll-interleukin-1 (TIR) 结构域。每一种TLR根据ECD中富亮氨酸重复序列 (Leucine-rich repeats, LRR) 的数量和结构的不同可特异性识别其相应的配体, 并通过其特有的信号传导通路发挥相应的免疫学功能^[7]。根据氨基酸序列和基因组结构的不同, 将TLR分为5个亚家族, 其中TLR2亚家族由TLR1、TLR2、TLR6和TLR10组成, TLR7、TLR8和TLR9共同组成TLR9亚家族, 位于内体 (innerbody) 上, 可识别外来核酸^[8]。TLR8与TLR7均位于相邻的X染色体上 (Xp22), 这使它们在结构和功能上高度相似, 均可识别病毒ssRNA, 它们的激活是启动抗病毒反应的关键。研究表明, TLR8不仅可识别病毒ssRNA^[9]以及病毒DNA, 如人类副病毒 (parechovirus 1 HEPV1), 还可以识别, 如牛痘病毒^[10]。有报道表明, TLR8可以识别细菌RNA并被激活, 主要包括金黄色葡萄球菌、B组链球菌 (group B streptococcus, GBS)、肺炎链球菌、铜绿假单胞菌、牛分枝杆菌、幽门螺杆菌以及大肠埃希菌^[11], 以上均表明TLR8为机体识别病原体的关键因子。

TLR8被激活后, 主要通过髓样分化蛋白88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88) 依赖性信号传导通路活化免疫细胞。当TLR8识别配体后其TIR结构域发生二聚化, 最终使IL-1受体相关激酶 (IL-1R-associated kinase, IRAK) 发生磷酸化并与肿瘤坏死因子受体相关因子6 (TNF-receptor-associated factor 6, TRAF6) 相互作用并使之活化。TRAF6自动发生泛素化后与I κ B激酶 (inhibitor of NF- κ B kinase, IKK) 结合从而激活核因子- κ B (nuclear factor kappa B, NF- κ B) 和AP-1, 两者活化导致促炎因子和趋化因子的产生和释放, 如肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF α)、IL-6等, 这些因子可以干扰病毒的复制和扩散、抑制细胞凋亡, 诱导组织细胞损伤, 还可以吸引和募集更多的炎症细胞到达炎症部位, 导致“炎症因子风暴”, 最终导致脓毒症甚至MODS的产生^[12]。

2 TLR8在脓毒症发生及免疫机制中的作用

细菌、病毒、真菌以及寄生虫等生物体引起的炎症失衡是脓毒症发病机制中的关键基础, 贯穿脓毒症的整个病程。研究表明, 机体炎症损伤的生理反应包括促炎反应和代偿性抗炎反应, 而代偿性抗炎反应可能导致长期的免疫抑制。当病原体入侵机体后被固有系统通过PAMPs识别入侵的病原体, 引起机体的促炎抗炎反应, 从而消灭入侵的病原体。生理情况下, 机体的免疫稳态取决于促炎和抗炎反应之间的动态平衡。然而, 当固有免疫未能彻底清除感染时, 适应性免疫系统被激活, 炎症细胞对促炎因子的表达上调, 导致过度炎症, 免疫平衡被打破, 最终导致“细胞因子风暴”和MODS^[13]。TLR8是固有免疫的组成成分之一, 通过MyD88-NF- κ B通路, 参与脓毒症发生发展中的信号转导, Kathy Triantafyllou等人发现HEPV1病毒感染A549肺上皮细胞和原代

人气道上皮细胞后, TLR8的表达值在感染后2h达到最大值^[10]。Eigenbrod等人原代人单核细胞衍生的巨噬细胞中敲低了siRNA介导的TLR8, 敲低TLR8强烈减弱了细菌RNA诱导的IL-6、TNF和IFN- γ 的产生, 这表明TLR8在识别细菌RNA感染, 导致促炎因子释放中起重要作用^[11]。病原体入侵机体, 诱导炎症反应及抗炎反应, 当炎症因子过度激活, 炎症反应失衡, 最终导致全身炎症反应及多器官功能障碍。TLR8或可成为脓毒症早期诊断的潜在生物标志物。

在脓毒症的早期阶段, 机体以坏死组织和微生物向系统中释放破坏性物质诱发过度的炎症反应为主, 在疾病的晚期, 机体以剧烈和持久的免疫抑制为主。免疫抑制是造成脓毒症患者不良预后的关键环节。脓毒症患者的免疫抑制涉及不同的细胞类型和特征^[13]。调节性T细胞 (Treg), 也叫抑制性T细胞, 在脓毒症的整个免疫状态变化及病情演变中均发挥了非常重要的作用, 其导致的免疫麻痹是脓毒症患者死亡率增加的重要因素之一, 在一定程度上可以预测脓毒症患者的临床结局^[14]。随着对脓毒症认识的不断增加, 免疫抑制在脓毒症晚期阶段的重要作用使得Treg成为脓毒症免疫抑制评价的靶点。Peng GY等人发现Treg表达高水平的TLR8, 其通过识别TLR的天然配体或含聚鸟嘌呤的寡核苷酸, 导致TLR8-MyD88-IRAK4信号通路触发, 最终抑制Treg的功能。还能够降低人Tregs细胞中葡萄糖转运蛋白的表达从而抑制葡萄糖摄取, 以及抑制糖酵解的过程^[15]。TLR8因其独特的可逆转Treg功能的特征, 或可成为脓毒症免疫抑制治疗的关键靶点。

3 TLR8靶向药物

TLR的发现及其参与先天免疫反应引起了人们对控制感染和改善脓毒症管理的药物开发的广泛兴趣, 许多专注于TLR的化合物已经在动物和人类受试者中进行了测试。TLR8激动剂包括天然核苷类以及人工合成的化合物, 能有效地激活炎症免疫反应。TLR8激活后触发机体发生炎症免疫反应, 促进机体对病毒感染的细胞和肿瘤细胞的清除, 因此TLR8激动剂被认为可作为独立的免疫治疗药物, 在免疫治疗中有很好的临床应用前景。咪喹莫特 (IMQ) 是开发的第一类核苷类似物家族, 实验发现, IMQ可以提高针对包括HIV在内的病毒性感染CD⁸T细胞和CD⁴T细胞的免疫反应, 且可以提高小鼠抗病毒的保护性免疫^[16]。目前, 全球药企针对TLR8靶点已经研发出多款药物, 包括TLR8激动剂和TLR8抑制剂, 其中TLR8激动剂有selgantolimod、HRS9950等, 用于靶向治疗慢性乙肝; ZG0895、DN1508052-01用于治疗晚期实体瘤; BDC-1001用于靶向治疗胃癌。Enpatoran、Afinetoran是在研的TLR7/8抑制剂, 拟开发治疗皮肤型红斑狼疮和系统性红斑狼疮等适应症^[17]。目前TLR7/8的靶向药物多聚焦于自身免疫性疾病及抗肿瘤药物的开发, 在脓毒症方面的研究相对较少。

总之, 本文浅谈TLR8在脓毒症信号转导及免疫抑制中的作用, 以期对脓毒症的免疫治疗提供新思路。

利益冲突所有作者均声明不存在利益冲突。

[参考文献]

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801–810.
- [2] Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52–e106.
- [3] Chiu C, Legrand M. Epidemiology of sepsis and septic shock. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2021;34(2):71–76.
- [4] Lim KH, Staudt LM. Toll-like receptor signaling. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2013 Jan 1;5(1):a011247.
- [5] Doganyigit Z, Eroglu E, Akyuz E. Inflammatory mediators of cytokines and chemokines in sepsis: From bench to bedside. *Hum Exp Toxicol*. 2022;41:9603271221078871.
- [6] *Front Immunol*. 2020;11:1210. Sahoo BR. Structure of fish toll-like receptors (TLR) and NOD-like receptors (NLR) [J]. *Int J Biol Macro-mol*. 2020;161:1602–1617.
- [7] 嵇星铎, 吴云平, 闫丽, 等. Toll样受体及其抗病原感染作用的研究进展[J]. *中国预防兽医学报*, 2024, 46(04):437–446.
- [8] Urban-Wojciuk Z, Khan MM, Oyler BL, et al. The Role of TLRs in Anti-cancer Immunity and Tumor Rejection. *Front Immunol*. 2019;10:2388. Published 2019 Oct 22.
- [9] Tanji H, Ohto U, Shibata T, et al. Toll-like receptor 8 senses degradation products of single-stranded RNA. *Nat Struct Mol Biol*. 2015;22(2):109–115.
- [10] Triantafyllou K, Vakakis E, Orthopoulos G, et al. TLR8 and TLR7 are involved in the host's immune response to human parechovirus 1. *Eur J Immunol*. 2005;35(8):2416–2423.
- [11] Eigenbrod T, Pelka K, Latz E, Kreikemeyer B, Dalpke AH. TLR8 Senses Bacterial RNA in Human Monocytes and Plays a Nonredundant Role for Recognition of *Streptococcus pyogenes*. *J Immunol*. 2015;195(3):1092–1099.
- [12] Sun H, Li Y, Zhang P, et al. Targeting toll-like receptor 7/8 for immunotherapy: recent advances and perspectives. *Biomark Res*. 2022;10:89(2022).
- [13] Liu D, Huang SY, Sun JH, Zhang HC, Cai QL, Gao C, Li L, Cao J, Xu F, Zhou Y, Guan CX, Jin SW, Deng J, Fang XM, Jiang JX, Zeng L. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options. *Mil Med Res*. 2022 Oct 9;9(1):56. PMID:36209190; PMCID:PMC9547753.
- [14] Huang LF, Yao YM, Dong N, Yu Y, He LX, Sheng ZY. Association between regulatory T cell activity and sepsis and outcome of severely burned patients: a prospective, observational study. *Crit Care*. 2010;14(1):R3. doi: 10.1186/cc8232. Epub 2010 Jan 11. PMID:20064232; PMCID:PMC2875505.
- [15] Peng GY, Guo Z, Kiniwa Y, et al. Toll-like receptor 8-mediated reversal of CD4+ regulatory T cell function [J]. *Science*. 2005;309(26):1380–1384.
- [16] Cervantes JL, Weinerman B, Basole C, Salazar JC. TLR8: the forgotten relative revindicated. *Cell Mol Immunol*. 2012 Nov;9(6):434–8.
- [17] Safety and efficacy of the oral TLR8 agonist selganitolimod in individuals with chronic hepatitis B under viral suppression. Gane, Edward J. et al. *Journal of Hepatology*, Volume 78, Issue 3, 513–523.

作者简介:

李月(1996—),女,汉族,中国山西长治人,在读硕士,从事儿童危重症医学研究。

*通讯作者:

敬小青(1969—),女,蒙古族,中国河北承德人,硕士,主任医师,从事儿童危重症医学研究。