

· 综 述 ·

Toll 样受体及其通路是中医药干预艾滋病免疫重建的可能作用靶点

汤艳莉 王 阶

Toll 样受体 (Toll like receptor, TLR) 是广泛存在于昆虫、脊椎动物、植物中序列高度保守而古老的家族,与果蝇 Toll 蛋白同源的人类 Toll 样蛋白基因及其编码的 TLR 于 1997 年被首次发现^[1]。TLR 作为一种重要的模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs), 参与病原相关分子模式 (pathogen associated molecular patterns, PAMPs), 更准确地说是微生物相关分子模式 (microorganism-associated molecular patterns, MAMPs) 的识别, 构成机体免疫的第一道防线, 在对抗外来病原微生物的天然免疫应答中发挥中心作用。它也可通过引起细胞因子的释放, 上调共刺激分子的表达, 为适应性免疫的启动提供活化信号^[2]。随着研究的不断深入, 发现 TLR 在促进免疫细胞膜表面表达相关免疫分子, 促进免疫细胞的成熟和功能化, 抗病毒感染, 调节免疫应答以及其家族间的协同作用影响免疫应答等方面起到重要作用。TLR 及其信号转导机制的研究对于阐明艾滋病导致免疫缺陷的部分机制, 以及从中医药角度寻找免疫调节治疗新途径具有重要意义。

1 Toll 样受体及其信号转导通路

1.1 TLR 的结构及分类 TLR 属 I 型跨膜糖蛋白, 由胞外区、跨膜区和胞质区组成。其胞外段富含亮氨酸重复区 (LRR), 胞内区存在一段序列保守区, 该序列与白介素 1 (interleukin 1, IL-1) 受体的胞内区的保守序列有高度同源性, 被称为 Toll/IL-1R (TIR) 区域, 与其信号转导密切相关。TLR 的胞外段识别 PAMPs, 包括各种细菌细胞壁成分 (如脂多糖、多肽糖、胞壁酸)、鞭毛蛋白、细菌 DNA 和病毒的双链 DNA 等。TLR 胞内段的 TIR 区通过髓样分化因子 88 (MyD88)-IL-1 受体相关蛋白激酶 (IRAK)-TNF 受体相关因子 6 (TRAF-6)、含 TIR 结构域的衔接蛋白 (Toll/IL-1 receptor domain-containing adaptor inducing IFN- β , TRIF)-TANK 结合激酶 1 (TANK binding kinase 1, TBK1)-干扰素调节因子 3 (interferon regulatory factor 3, IRF3) 等激活下游丝裂原激活蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK)、核因子- κ B (nuclear factor- κ -gene binding, NF- κ B)、干扰素刺激调节成分 (interferon-stimulated regulatory element, ISRE) 等信号途径, 传递活化信号, 诱导 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 和 β -干扰素等细胞因子及趋化因子的表达。不同的 TLR 的活化可使免疫细胞产生不同类型的细胞因子, 影响 Th1、Th2 型

免疫反应的产生。

在所发现的 11 种主要的人类 TLR 中, TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 表达于细胞膜表面, 而 TLR7, TLR8, TLR9 表达于胞内, TLR3 表达部位与细胞类型有关; TLR3、TLR7、TLR9 主要识别病毒核酸成分^[3], TLR2、TLR4 主要识别病毒的蛋白成分, TLR2 的配体较广泛, 包括肽聚糖、脂蛋白、脂多肽、阿糖苷聚糖脂、酵母多糖等, TLR4 的配体主要是细菌内毒素中的类脂 A 和脂壁酸^[4]。它们与炎症及免疫调节关系密切, 在机体通过免疫应答抗病毒感染中发挥重要作用。研究也发现 TLR4 与细菌性疾病、内毒素血症、慢性炎症、自身免疫病、肿瘤和动脉硬化有关。

1.2 TLR 信号转导途径 不同的 TLR 分子可通过跟不同的接头蛋白作用, 有选择地激活特异的信号转导途径, 最终导致多种基因的表达, 产生 TLR 介导的多种生物学效应, TLR 信号转导途径的特异性揭示了机体对病原体识别后的分子基础, 作为先天性免疫应答的始动因素和获得性免疫应答的调节因素, TLR 成为联系二者不可缺少的一环。以研究较多的 TLR4 为例, TLR4 被激动以后, 可通过以下两条胞内信号转导途径作用于炎症基因和干扰素诱导基因的转录: (1) MyD88 依赖途径, 也是主要途径, 即 TLR4 被激动后, 其胞内部分募集接头蛋白 MyD88→激活 TRAF-6→激活 IKK→激活 NF- κ B→启动炎症细胞因子相关基因的转录→产生和分泌 TNF- α 等。此途径以包括 MyD88、IRAK1 和 IRAK4 在内复合物的形成为起始, 以 NF- κ B 和 MAPK 的早期活化作为特征。TLR-5、TLR-7 和 TLR-9 直接同 MyD88 作用, 而 TLR-2 和 TLR-4 则需要 Mal 和 MyD88 的共同作用。(2) MyD88 非依赖途径, 即 TLR4 被激动后, 其胞内部分依次募集接头蛋白 TRAM 和 TRIF→激活 TRAF-6, RIP1 或 TBK1→分别激活 NF- κ B 或 IRF-3→启动 NF- κ B 相关的后期基因或干扰素诱导基因的转录, 产生和分泌白细胞介素或干扰素等。TLR-3 和 TLR-4 均可由 TRIF 进行 MyD88 非依赖途径的信号转导, 诱导 IFN- β 和 IFN 诱导基因的表达并伴随 NF- κ B 晚期活化, 其中 TLR-4 通过 TRAM 同 TRIF 相连, 而 TLR-3 则直接通过 TRIF 进行信号转导。

2 TLR 信号通路与艾滋病发病机制研究

2.1 TLR 与 HIV 感染及识别 艾滋病是由人类免疫缺陷病毒感染引起的严重免疫缺陷性疾病。已发现 TLR 在抗病毒免疫的发生过程中扮演重要角色。由于细菌或病毒 DNA 中含有一些具有免疫活性的短核苷酸序列, 其特征结构是非甲基化胞嘧啶鸟嘌呤二核苷酸 (CpG), 人类免疫系统通过识别特征性的 CpG-DNA 结构来识别病原微生物, 从而产生针对抗原的保

基金项目: 国家科技重大专项资金资助课题 (No. 2008ZX10005-004)

作者单位: 中国中医科学院广安门医院 (北京 100053)

通讯作者: 王 阶, Tel: 010-88001238, E-mail: wangjie0103@yahoo.com.cn

护性免疫反应。研究表明,哺乳动物细胞依赖 TLR9 区分自身和病原体 DNA,即识别微生物的 CpG DNA,诱导或影响天然免疫反应的发生^[5]。此结论已通过使用 CpG DNA 体外刺激 TLR9 基因敲除的小鼠,细胞表面的 MHC II 类分子表达不能上调,外周血巨噬细胞也不能分泌 TNF- α , IL-6 和 IL-12 等细胞因子的实验所证实。

2004 年 Schlapfer 等^[6]报告,CpG 寡脱氧核苷酸(ODNs)能抑制取自活体的人淋巴组织内 HIV-1 的复制,是有力的免疫激活剂,还可诱导若干 Th1 类免疫调节因子的生成,并证实通过 TLR9 所介导。故现用 CpG ODN 作为疫苗佐剂以增强体液和细胞免疫应答。CpG 作用于 TLR9 的信号转导主要通过 MyD88 依赖的信号通路,首先 CpG DNA 经内吞进入细胞,与 TLR9 结合并招募 MyD88,MyD88 又致 IRAK1 磷酸化并解离,与另一衔接蛋白 TRAF-6 作用,此时一方面通过激活 MAP3 激酶,进一步释放活化 NF- κ B,另一方面通过激活 Jun 和 Fod,形成 AP-1 转录因子^[7]。NF- κ B 和 AP-1 均为诱导免疫应答基因表达的必需因子,可诱导多种与免疫有关的细胞因子如 IL-12、IFN- γ 等分泌,募集并激活天然免疫细胞并杀伤病原微生物。此外,Sundstrum 等^[8]对原始肥大细胞的研究发现,HIV-1 潜伏感染肥大细胞时,HIV-1 的复制也是通过 TLR9 介导的信号途径来诱导。另一方面,DC 细胞在连接天然免疫和获得性免疫方面起关键作用,通过 DC 细胞内 TLR9 介导,可诱导 DC 细胞成熟,表达高水平的 MHC 和共刺激分子 CD80 和 CD86^[9],把病原体抗原呈递给初始 T 细胞,进一步启动特异性免疫应答。2005 年底,Beignon 等^[10]研究了 HIV-1 激活类浆树突状细胞(pDCs)的另一信号通路,研究发现 HIV-1 RNA 经内体酸化后,可与 TLR7 相互作用而激活 pDCs 细胞,进一步诱导免疫反应及抗病毒效应。

此外,包膜糖蛋白作为 TLR 识别对象,是除核酸以外的一类很重要的识别形式,TLR 对它的识别可以在病毒入侵宿主早期使机体产生免疫效应,这是 TLR-2,TLR-4 的主要参与方式。HIV mRNA 早期复制主要依赖细胞因子如 NF- κ B,而 HIV 长末端重复序列(LTR)可通过介导 NF- κ B 促进病毒复制。Equils 等^[11]通过对转基因鼠的研究发现,TLR9 与 TLR2 共刺激可诱导 HIV-LTR 转录激活,使细胞内 HIV-1 抗原分泌增加,HIV 复制加快,同时伴随着 Th1 细胞因子 IFN- γ 和 TNF- α 释放增加。可见 TLR9 介导的途径是参与 HIV 免疫识别的主要途径,但 TLRs 家族在介导 HIV 免疫识别中的机制是多分支多方位的,还需不断深入研究。

2.2 TLR 与艾滋病病情及干预 树突细胞(DC)是免疫系统的一部分,在识别并呈递入侵的病毒或细菌并启动免疫反应清除病菌方面起着关键作用。DC 也是 TLR 的主要分布细胞,物种间 DC 能否被艾滋病病毒激活取决于 TLR 信号的物种间差异。在研究不同物种对艾滋病的易感性时^[12],研究者发现当 SIV 入侵时白眉猴的 DC 产生很少量的 I 型干扰素和 TNF- α ,使得 SIV 感染的初期和慢性阶段免疫系统不致被过度激活,而易患艾滋病的人类的 DC 则容易被 HIV 激活,由于宿主的免疫反应不能有效清除艾滋病病毒,于是导致机体免疫系统持续

被激活,这种长期免疫激活状态被认为是艾滋病发病的主要驱动力,也被认为是 CD4 细胞不断耗竭的原因之一。同时亦存在一种观点^[13],即保存 DC 功能对维持抗 HIV-1 免疫反应十分重要,活动性感染中 DC 数量会减少,但原因尚不清楚,可能是它们移入淋巴结或由于过度活化而死亡,或者骨髓中 DC 前体由于病毒感染而抑制,因此不能在血液中恢复。

最近 Scagnolari 等^[14]发现抗病毒治疗失败的慢性 HIV-1 感染患者,较治疗有效者及正常对照受试者的 TLR3、4 和 9 表达下降,伴随 TLR7 的表达上升。此外,研究者还发现与低病毒载量患者比较,病毒 RNA 表达量高的患者 TLR3、7 和 9 水平较低,提示 TLR 表达的改变很可能是决定 HIV-1 感染临床预后的重要决定因素之一。国内周立平等^[15,16]也对 HIV/AIDS 患者外周血单核细胞上 TLR4 的表达水平进行了研究,认为中国 HIV/AIDS 患者外周血单核细胞 TLR4 表达上调,与患者体内 HIV 复制存在一定的相关性,且与疾病进展密切相关。

3 中医药调节免疫与 TLR 信号通路的研究

3.1 中医药增强免疫活性与上调 TLR 及通路信号分子表达 中医药对于感染性疾病的治疗,有着数千年的应用经验和确切的临床疗效。近年来,通过从细胞、分子、基因等不同水平对其机理进行了大量探索,证明许多中药具有扶正(调节机体免疫功能)和祛邪(直接抑制或杀伤病原微生物)的整体效应。中医药能够辅助机体增强自身免疫力,此过程很可能是通过调节 TLR 及通路信号分子表达而实现。

能够上调 TLR 及通路信号分子表达的中药组分很多属于多糖类和肽类,如猪苓多糖、香菇多糖、云芝糖肽、人参糖肽、灵芝糖肽等。研究发现猪苓多糖能够协同卡介苗启动非特异性免疫反应,其机制和激活途径可能是通过 TLR4 与 CD14 一起将胞外信号转导至胞内,从而使 NF- κ B 迅速从胞浆移位到胞核,调节相应靶基因的表达所致^[17]。对香菇多糖(肿瘤化疗辅助药)的研究发现其在初期能够激活 TLR4、TLR9 的表达,进一步促进 TNF- α 的表达,从而达到抑制肿瘤生长活性的效应^[18]。另外,体外分离、培养健康成人外周血单个核细胞,以云芝糖肽加以干预,应用 Toll 样蛋白受体信号转导基因芯片检测云芝糖肽对此信号传导通路中相关基因的影响,经筛选发现上调 ≥ 2 倍的基因有 22 个,占 18.8% (如 γ -干扰素、干扰素- γ -诱导蛋白-10 等),下调 ≥ 2 倍的基因有 23 项,占 19.7% (如 Toll 作用蛋白、共刺激分子 CD86 等),为进一步探讨云芝糖肽的免疫调节作用机制提供了依据^[19]。发表于国外的文献则主要集中在黄芪和灵芝的有效成分研究上,发现 TLR4 是其作用的一个靶标^[20,21]。另外还有试验表明桔梗根多糖可通过 TLR4 激活巨噬细胞^[22];刺五加多糖通过 TLR 激活 B 细胞和巨噬细胞^[23];红花多糖通过 TLR4 激活转录因子 NF- κ B 诱导巨噬细胞合成细胞因子^[24]。

除了对中药有效组分进行上述分子机制的研究外,也有研究直接观察中药复方对 TLR 及通路信号分子表达的影响,但由于复方成分的复杂性使得研究结果的不确定性大大增加,此类研究数量明显偏少。有研究者发现具益气养阴、清热解毒功效的复苏饮(人工牛黄、西洋参、黄芪、生大黄、生石膏、麦冬、丹参、赤芍、猴枣)可明显上调外周血单核细胞 TLR4、TLR2 的

mRNA 表达,增强机体抗感染能力、降低严重脓毒症患者的病死率^[25]。

3.2 中医药抑制免疫激活与下调 TLR 及通路信号分子表达 通常清热解毒药以及部分解表药都有一定下调和抑制的作用。被研究的药物成分有大黄素、黄芩苷、桂枝挥发油等,复方有参苏饮、黄连解毒汤、桂枝汤等。现已发现黄芪甲苷和大黄素可抑制干扰素- γ (IFN- γ) 诱导的 TLR4mRNA 表达,大黄素能显著降低 IFN- γ + 脂多糖 (LPS) 所诱导的 HT-29 细胞 IL-8 的产生,故推测大黄素抗炎细胞分子机制可能与此有关^[26]。黄芩苷则对肺炎衣原体所刺激的 TLR2 高表达具有抑制作用^[27]。以 LPS 致大鼠急性肺炎模型研究发现桂枝挥发油抗炎的药效学作用可能与抑制 TLR2、TLR4 和 MYD88 mRNA 表达,继而抑制其下游信号通路有关^[28]。

对中药经典名方的一系列药理研究也证实了清热解毒药及部分解表药具有 TLR 拮抗剂样作用,且能对 TLR 信号转导的不同通路上的分子进行阻断。如中药复方参苏饮含药血清对聚肌胞 (POLY I: C) 刺激的 TLR3 及其下游通路的 MyD88 和 TRAM 有抑制作用,对 LPS 刺激的 TLR4 的病理性升高无抑制作用,但对 TLR4 下游通路 TRAM 和 TRIF mRNA 的表达有明显的抑制作用。以上综合作用引起炎症因子 TNF- α 和 IFN- β 的降低,提示参苏饮清热解毒的药效学作用可能与抑制 TLR3、MyD88、TRAM 和 TRIF 等细胞因子的表达有关^[29]。黄连解毒汤则能抑制 LPS 诱导的 TLR4 mRNA 和 TLR4 蛋白的高表达,对 POLY I: C 诱导的 TLR3 受体高表达无明显影响,提示黄连解毒汤能阻断 TLR4 的生物合成,作用类似于 TLR4 的拮抗剂。研究还发现黄连解毒汤含药血清对 TLR4 的两条胞内信号转导通路都有抑制作用,而以对 MyD88 非依赖性通路的抑制作用为强;黄连解毒汤也可直接作用于接头蛋白 TRAM 和 TRIF,影响 TLR3 信号转录的 MyD88 非依赖性途径,抑制 IFN- β 的过度分泌^[30]。桂枝汤不能影响 LPS 诱导的 TLR4 mRNA 和 TLR4 蛋白的高表达,但对 Poly I: C 诱导的 TLR3 受体高表达有明显的抑制作用,提示它能阻断 TLR3 的生物合成,阻断 TLR3 胞内信号转导的 MyD88 依赖和非依赖两条途径,抑制相关基因表达产物 TNF- α 、IFN- β 过度分泌,具有 TLR3 拮抗剂样作用。桂枝汤也可直接作用于接头蛋白 MyD88、TRAM 和 TRIF,影响 TLR4 信号转导的 MyD88 依赖和非依赖性途径,抑制 TNF- α 、IFN- β 的过度分泌^[31]。

目前,艾滋病的治疗面临着瓶颈式的困扰,除了能够控制病毒载量、部分恢复免疫重建的 HAART 疗法外,有效的疫苗尚未开发成功,而 HAART 疗法对免疫功能的调节毕竟有其局限性。TLR 在病毒感染的机制研究、病毒性疾病的治疗,以及免疫重建等领域具有重大的意义,也是中医药干预免疫重建的可能作用途径和靶点。进一步研究和了解 TLR 在机体抗艾滋病毒感染中的作用,可为中医抗病毒药物和调节免疫药物的研发提供新的、重要的理论依据,为临床艾滋病的治疗提供新的方法和途径。

参 考 文 献

[1] Medzhitov R, Preston - Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human

homologue of the drosophila toll protein signals activation of adaptive immunity [J]. Nature, 1997, 388 (6640): 394-397.

[2] Takeda K, Kaisho T, Akira S, et al. Toll-like receptors[J]. Annu Rev Immunol, 2003, 21:335-376.

[3] Heil F, Ahmad-Nejad P, Hemmi H, et al. The Toll-like receptor 7 (TLR7)-specific stimulus loxoribine uncovers a strong relationship within the TLR7, 8 and 9 subfamily[J]. Eur J Immunol, 2003, 33 (11): 2987-2997.

[4] 张群,雷林生,吴曙光. 多糖类药物作用的受体及信号转导机制的研究进展[J]. 中草药, 2005, 36(4):614-616.

Zhang Q, Lei LS, Wu SG. Receptor and signal transduction mechanism involved in biological effects of polysaccharides[J]. Chin Tradit Herb Drugs, 2005, 36(4):614-616.

[5] Wagner H. Interactions between bacterial CpG-DNA and TLR9 bridge innate and adaptive immunity [J]. Curr Opin Microbiol, 2002, 5(1):62-69.

[6] Schlaepfer E, Audigé A, von Beust B, et al. CpG oligodeoxynucleotides block human immunodeficiency virus type 1 replication in human lymphoid tissue infected ex vivo[J]. J Virol, 2004, 78 (22): 12344-12354.

[7] Ahmad Nejad P, Hacker H, Rutz MP, et al. Bacterial CpG-DNA and lipopolysaccharides activate Toll-like receptors at distinct cellular compartments [J]. Eur J Immunol, 2002, 32 (7): 1958-1968.

[8] Sundstrum JB, Little DM, Villingier F, et al. Singaling through Toll-like receptor triggers HIV-1 replication in latently infected mast cells [J]. Immunology, 2004, 172 (7): 4391-4401.

[9] Field AK. Oligonucleotides as inhibitors of human immunodeficiency virus[J]. Curr Opin Mol Ther, 1999, 1(3):323-331.

[10] Beignon AS, McKenna K, Skobene M, et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions[J]. J Clin Invest, 2005, 115 (11):3265-3275.

[11] Equils O, Schito ML, Karahashih H, et al. Toll-like receptor 2 (TLR2) and TLR9 signaling results in HIV-long terminal repeat trans-activation and HIV replication in HIV-1 transgenic mouse spleen cells: implications of simultaneous activation of TLRs on HIV replication [J]. J Immunol, 2003, 170(10): 5159-5164.

[12] Mandl JN, Barry AP, Vanderford TH, et al. Divergent TLR7 and TLR9 signaling and type I interferon production distinguish pathogenic and nonpathogenic AIDS virus infections [J]. Nat Med, 2008, 14(10):1077-1087.

[13] Beignon AS, McKenna K, Skoberne M, et al. Endocytosis of HIV-1 activates plasmacytoid dendritic cells via Toll-like receptor-viral RNA interactions[J]. J Clin Invest, 2005,115(11): 3265-3275.

[14] Scagnolari C, Selvaggi C, Chiavuzzo L, et al. Expression levels of TLRs involved in viral recognition in PBMCs from HIV-1-infected patients failing antiretroviral therapy [J]. Intervirology, 2009, 52 (2):107-114.

[15] 周立平,尚红,王亚男,等. 中国 HIV/AIDS 患者外周血单核细胞上 TLR4 表达和血浆 TNF- α 水平 [J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2007, 27(11):1016-1019.

Zhou LP, Shang H, Wang YN, et al. The expression of TLR4 on

- peripheral blood monocyte and TNF- α concentration of plasma in Chinese HIV/AIDS patients[J]. Chin J Microbiol Immunol, 2007, 27(11):1016-1019.
- [16] 周立平, 尚红, 韩晓旭, 等. TLR4 mRNA 在中国 HIV/AIDS 患者外周血单个核细胞中的表达及其与疾病进展关系的研究[J]. 中华检验医学杂志, 2007, 30(9):1005-1008.
- Zhou LP, Shang H, Han XX, et al. Association between the expression of TLR4 mRNA in peripheral blood mononuclear cells and the disease progression of HIV infected patients in China[J]. Chin J Lab Med, 2007, 30(9):1005-1008.
- [17] 曾星, 王镓, 蔡萃, 等. TLR 介导 BCG 和猪苓多糖激活巨噬细胞株 J774 NF- κ B 的表达[J]. 免疫学杂志, 2006, 22(5):515-518.
- Zeng X, Wang J, Cai C, et al. TLR-mediated expression of NF- κ B in macrophage cells J774 activated by BCG and PPS[J]. Immunological J, 2006, 22(5):515-518.
- [18] 彭煦, 范晓静, 石贤爱, 等. 香菇多糖对小鼠脾 T/B 淋巴细胞 TLR4、TLR9 表达的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(3):234-236.
- Peng X, Fan XJ, Shi XA, et al. Influence of lentinan on expression of TLR4, TLR9 of mouse splenic T/B cells[J]. Chin J Clin Pharmacol, 2008, 24(3):234-236.
- [19] 李进, 鲍依稀, 祝绚, 等. 基因芯片研究云芝糖肽对健康成人外周血单个核细胞 Toll 样蛋白受体信号转导通路的影响[J]. 免疫学杂志, 2008, 24(2):219-222.
- Li J, Bao YX, Zhu X, et al. Regulatory effects of polysaccharopeptide on Toll-like receptor signaling pathway in human PBMC by cDNA microarray[J]. Immunol J, 2008, 24(2):219-222.
- [20] Shao BM, Dai H, Xu W, et al. Immune receptors for polysaccharides from *Ganoderma lucidum* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 323(1):133-141.
- [21] Shao BM, Xu W, Dai H, et al. A study on the immune receptors for polysaccharides from the roots of *Astragalus membranaceus* a Chinese medicinal herb [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 320(4):1103-1111.
- [22] Yoon YD, Han SB, Kang JS, et al. Toll-like receptor 4-dependent activation of macrophages by polysaccharide isolated from the *Radix* of *Platycodon grandiflorum* [J]. Int Immunopharmacol, 2003, 3(13-14):1873-1882.
- [23] Han SB, Yoon YD, A hn HJ, et al. Toll-like receptor-mediated activation of B cells and macrophages by polysaccharide isolated from cell culture of *Acanthopanax senticosus* [J]. J Immunopharmacol, 2003, 3(9):1301-1312.
- [24] Ando I, T sukumo Y, Wakabayashi T, et al. Safflower polysaccharides activate the transcription factor NF-kappa B via Toll-like receptor 4 and induce cytokine production by macrophages[J]. Int Immunopharmacol, 2002, 2(8):1155-1162.
- [25] 赵丽芸, 罗小星, 陈镜合. 中药复苏饮对严重脓毒症患者外周血单核细胞 TLR2、TLR4 基因表达的影响[J]. 内蒙古中医药, 2007, 26(5):52-54.
- Zhao LY, Luo XX, Chen JH. The effect of Fusu Decoction the expression of Toll-like receptor-2 and 4 mRNA in peripheral blood monocytes of severe sepsis patients [J]. Inner Mongolia J Tradit Chin Med, 2007, 26(5):52-54.
- [26] 周婷, 王青, 周联, 等. 多种中药单体对人结肠癌 HT-29 细胞株 TLR4 mRNA 表达和 IL-8 分泌的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2007, 24(2):148-151.
- Zhou T, Wang Q, Zhou L, et al. Effect of Chinese herbal active ingredients on TLR4 mRNA expression and IL-8 secretion in HT-29 cell line [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2007, 24(2):148-151.
- [27] 邝枣园, 符林春, 罗海燕, 等. 从受体角度探讨黄芩苷对肺炎衣原体感染细胞的干预机理[J]. 广州中医药大学学报, 2005, 22(3):210-212.
- Kuang ZY, Fu LC, Luo HY, et al. Exploring the mechanism of bicalin in influencing cells infected with chlamydia pneumoniae by observing its effect on receptors [J]. J Guangzhou Univ Tradit Chin Med, 2005, 22(3):210-212.
- [28] 徐世军, 沈映君, 金沈锐, 等. 桂枝挥发油干预 LPS 致大鼠急性肺炎模型肺 Toll 样受体 2、4 和 MYD88 基因表达的研究[J]. 成都中医药大学学报, 2008, 31(3):32-37.
- Xu SJ, Shen YJ, Jin SY, et al. Effect of *Ramulus Cinnamomi* Volatile oils on expression of Toll-like receptor 2 and receptor 4 and MYD88 on acute pneumonia model induced by LPS [J]. J Chengdu Univ Tradit Chin Med, 2008, 31(3):32-37.
- [29] 赵保胜, 李兰芳, 马悦颖, 等. 参苏饮含药血清对小鼠巨噬细胞 Toll 样受体及其下游信号转导通路的影响[J]. 中国中药杂志, 2007, 32(4):327-332.
- Zhao BS, Li LF, Ma YY, et al. Effect of Shensuyin on the expression of toll-like receptors and the downstream signaling components on RAW 264.7 cells [J]. China J Chin Mater Med, 2007, 32(4):327-332.
- [30] 赵保胜, 刘洪斌, 马悦颖, 等. 黄连解毒汤含药血清对 Toll 样受体 3、4 型及其下游信号转导通路的影响[J]. 中国实验方剂学杂志, 2007, 13(5):15-20.
- Zhao BS, Liu HB, Ma YY, et al. Effects of Huanglianjiadu Tang Drug serum on the expression of Toll-like receptors and downstream signaling components in RAW 264.7 cells [J]. Chin J Exp Tradit Med Formul, 2007, 32(4):327-332.
- [31] 赵保胜, 刘洪斌, 马悦颖, 等. 桂枝汤含药血清对小鼠巨噬细胞 Toll 样受体 3、4 型及其下游信号转导通路元件的影响[J]. 中药药理与临床, 2007, 23(3):1-4.
- Zhao BS, Liu HB, Ma YY, et al. Effect of Guizhi Tang drug serum on the expression of Toll-like receptors and downstream signaling components in RAW 264.7 cells [J]. Pharmacol Clin Chin Mater Med, 2007, 23(3):1-4.

(收稿:2009-09-25 修回:2010-03-08)