

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.10.002

TLR2 促进大鼠肾缺血再灌注损伤中的炎症反应和氧化应激 *

刘尊伟 郭启航 胡筱筠 丁晨光 郑 瑾 李 杨[△]

(西安交通大学第一附属医院肾移植科 陕西 西安 710061)

摘要 目的:探究肾缺血再灌注损伤对 Toll 样受体 2(Toll-like receptors 2, TLR2)信号路径的影响,以及 TLR2 在肾缺血灌注中的作用。**方法:**将 21 只 Wistar 大鼠随机分为假手术组(Sham)、肾缺血再灌注模型组(I/R)和 T2.5 处理组(T2.5)。缺血再灌注 24 小时后,采集心脏血和左肾组织。对肾组织进行病理学分析,采用试剂盒检测血清肌酐(Cr)和血尿素氮(BUN)水平,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)和免疫印迹分析(Western blot)检测肾组织炎症和氧化应激变化。**结果:**与假手术组相比,模型组大鼠肾组织出现明显损伤,T2.5 处理能有效改善肾组织损伤,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与假手术组相比,模型组大鼠血清 Cr、BUN 水平显著上升,而 T2.5 能显著抑制血清 Cr、BUN 升高,减轻肾损伤($P<0.05$)。与假手术组相比,模型组大鼠肾组织 TLR2、TLR4 相对表达量显著上升,T2.5 能显著抑制肾组织 TLR2、TLR4 的升高,调节 TLR 信号通路($P<0.05$)。与假手术组相比,模型组大鼠的 NF- κ B 表达及磷酸化水平显著上升($P<0.05$),T2.5 能够显著下调 I/R 大鼠的 NF- κ B 磷酸化水平($P<0.05$),对 NF- κ B 的表达则无明显影响($P>0.05$)。与假手术组相比,模型组大鼠肾组织中促炎因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的浓度均显著上升($P<0.05$),T2.5 能通过显著下调 IL-6 和 IL-1 β 水平来改善 I/R 大鼠的炎症水平($P<0.05$),但对 TNF- α 的水平无明显影响($P>0.05$)。与假手术组相比,模型组大鼠的 SOD 活力显著下降,T2.5 能显著逆转该下降趋势($P<0.05$);而模型组大鼠的 MDA 活力显著上升($P<0.05$),T2.5 处理对 I/R 大鼠的 MDA 活力无明显影响($P>0.05$)。**结论:**TLR2 在缺血再灌注损伤中促进了炎症反应和氧化应激,其机制与激活 TLR 信号路径,促进 NF- κ B 磷酸化,进一步调节促炎因子的释放和抗氧化酶的活性有关。

关键词:肾损伤;缺血再灌注;TLR2;炎症;氧化应激

中图分类号:R-33;R692 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2020)10-1806-05

TLR2 Promotes Inflammatory Response and Oxidative Stress in Rat Renal Ischemia-Reperfusion Injury*

LIU Zun-wei, GUO Qi-hang, HU Xiao-jun, DING Chen-guang, ZHENG Jin, LI Yang[△]

(Department of Renal Transplantation, The first Affiliated Hospital of Medical College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710061, China)

ABSTRACT Objective: To explore the effects of renal ischemia-reperfusion injury (RIRI) on the TLR2 signaling pathway and the role of TLR2 in RIRI. **Methods:** Twenty-one Wistar rats were randomly divided into sham operation group (Sham), renal ischemia reperfusion model group (I/R) and T2.5 treatment group (T2.5). After 24 hours of ischemia-reperfusion, heart blood and left kidney tissue were collected. Pathological analysis of renal tissue was observed, and serum creatinine (Cr) and blood urea nitrogen (BUN) were detected by kit. Inflammation and oxidative stress of renal tissue were detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and Western blot analysis. **Results:** Compared with the sham group, the renal tissue of the model group showed obvious damage, and the renal structure of the T2.5 group performed well, the difference was statistically significant ($P<0.05$). Compared with the sham group, the Serum Cr and BUN levels significantly increased in the I/R group, while T2.5 inhibited that increase of serum Cr and BUN and reduced renal damage of I/R rats ($P<0.05$). Compared with the sham group, the relative expression of TLR2 and TLR4 significantly increased in the renal tissue of the I/R group, while T2.5 regulated TLR signaling pathway by inhibiting that increase of TLR2, TLR4 in injured renal tissue ($P<0.05$). Compared with the sham group, the expression of NF- κ B and its phosphorylation both significantly increased in the I/R group ($P<0.05$). T2.5 significantly down-regulated the phosphorylation of NF- κ B in I/R rats ($P<0.05$), while had no significant effect on NF- κ B expression ($P>0.05$). Compared with the sham group, the concentrations of pro-inflammatory factors IL-6, IL-1 β and TNF- α significantly increased in the renal tissue of I/R group($P<0.05$). T2.5 can promote the inflammation of I/R rats by down-regulating IL-6 and IL-1 β levels ($P<0.05$), while had no significant effect on TNF- α level ($P>0.05$). Compared with the sham group, the SOD activity significantly de-

* 基金项目:国家自然科学基金面上项目(81970668)

作者简介:刘尊伟(1989-),男,博士,住院医师,研究方向:肾缺血再灌注损伤

[△] 通讯作者:李杨(1981-),男,博士,副教授,硕士生导师,研究方向:肾缺血再灌注损伤,电话:13772100697,E-mail:YangLich@yeah.net

(收稿日期:2019-11-23 接受日期:2019-12-18)

creased in the I/R group, T2.5 significantly reversed this decreasing by upregulating SOD activity($P<0.05$). MDA activity in the I/R group was significantly increased than sham group ($P<0.05$), while T2.5 had no significant effect on MDA activity in I/R rats ($P>0.05$). **Conclusions:** TLR2 promotes inflammatory response and oxidative stress in ischemia-reperfusion injury by activating TLR signaling pathway, up-regulating the phosphorylation of NF- κ B, further regulating the release of pro-inflammatory factor and activity of antioxidant enzymes.

Key words: Kidney injury; Ischemia-reperfusion; TLR2; Inflammation; Oxidative stress

Chinese Library Classification(CLC): R-33; R692 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)10-1806-05

前言

肾缺血再灌注损伤(Renal ischemia-reperfusion injury, RIR-I)是造成急性肾损伤的主要原因之一,缺血性急性肾损伤的死亡率高达到 50%。氧化应激和炎症反应被认为在急性肾缺血损伤中起到了关键作用^[1]。氧化应激是由自由基在体内产生的一种负面作用,能够引发氧化性 DNA 损伤与细胞死亡等多种不可逆后果^[1,2]。炎症则是 RIRI 中的常见现象,在病理生理学中表现出重要的作用。

Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs)是参与非特异性免疫的一类重要蛋白质分子,也是连接非特异性免疫和特异性免疫的桥梁,在缺血再灌注损伤中发挥了重要作用^[3-7]。急性肾损伤期间,TLRs 的激活能引发机体的炎症反应^[9]。TLR2 和 TLR4 敲除的小鼠肾损伤减轻^[5,8]。TLR 介导的信号途径与氧化应激间也有着相互影响。由 ROS 介导的氧化应激能够诱导 TLR10 的表达^[9]。抑制 SOD2 可改善人胃癌细胞中 TLR2 诱导的代谢转变^[10]。在慢性肾病模型中,抑制 TLR/NF- κ B 途径不仅能下调 TLR2、TLR4 和 NF- κ B 的表达,还能下调过氧化物歧化酶(Superoxide Dismutase, SOD)水平^[11,12]。

本研究的目的在于探究肾缺血再灌注损伤对 TLR2 信号路径的影响,以及 TLR2 在肾缺血灌注中的作用。

1 材料与方法

1.1 主要试剂和实验动物

TLR2、TLR4、NF- κ B、p-NF- κ B 抗体和 T2.5(TLR2 单抗)均购自 Abcam Inc 公司;特异性酶联免疫吸附测定(ELISA)试剂盒、SOD 活力检测试剂盒、MDA 水平检测试剂盒、血清肌酐(Cr)和血尿素氮(BUN)检测试剂盒均购自南京建成生物工程研究所。

雄性 Wistar 大鼠(200-250 g)21 只来自西安交通大学(SYXK(陕)2018-001),将其置于温度($22\pm 2^{\circ}\text{C}$)、湿度(62-65%)、12 小时光照和黑暗交替的房间中,给予标准食物和水喂养。

1.2 方法

1.2.1 实验分组和处理 实验分为假手术组(Sham)、缺血再灌注模型组(I/R)和 T2.5 处理组(T2.5)(每组 $n=7$)。缺血再灌注损伤造模^[13]过程为:通过腹膜内注射戊巴比妥钠(40 mg/kg)麻醉大鼠。在腹部正中切口后,迅速用动脉夹将左肾动脉夹闭 45 min,之后松开夹子恢复血流,观察肾脏恢复情况后缝合切口。假手术组大鼠在不夹闭动脉、不注射 T2.5 的情况下进行相同的手术操作。T2.5 处理组在即将再灌注前,在无菌环境中迅

速通过静脉注射 T2.5,注射量为:根据大鼠体重每克注射 10 μg T2.5。手术后,将大鼠置于 37 $^{\circ}\text{C}$ 的加热垫上直至恢复意识。再灌注 24 小时后,取心脏血液并处死所有动物。取出左肾,一部分固定在 10%福尔马林中并包埋在石蜡中,另一部分立即储存在 -80 $^{\circ}\text{C}$ 中备用。

1.2.2 组织病理学检查 肾脏组织经过固定和包埋处理,得到 4 μm 厚的切片用于苏木精和伊红(H&E)染色。根据以下标准从组织学上评估 I/R 诱导的肾损伤^[14],从 0 到 4 分级:0 级,无肾小管坏死;1 级,个别近曲小管细胞坏死;2 级,坏死涉及邻近近曲小管中的所有细胞,周围肾小管存活;3 级,坏死局限于近曲小管的远端三分之一,内皮质受影响;4 级,坏死扩散到所有近曲小管节段。随机选择每个切片中的十个不同视野,在 $\times 400$ 倍光学显微镜下观察并计算管状损伤评分。

1.2.3 肾功能评估 将血样在 4 $^{\circ}\text{C}$ 下以 2000 $\times g$ 离心 15 min 以获得血清。按照试剂盒制造商的说明测量血清肌酐(Cr)和血尿素氮(BUN),用以评估肾功能。

1.2.4 MDA 和 SOD 水平 用预冷的 PBS 洗涤后,将肾组织切成片段并用玻璃匀浆器在冰上匀浆。将匀浆以 12000 $\times g$ 离心 10 min,收集上清液。按照试剂盒制造商的说明测量肾组织中的 MDA 水平和 SOD 活性。

1.2.5 酶联免疫吸附测定(ELISA) 根据 ELISA 试剂盒制造商的说明,检测肾组织中 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的水平。在 450 nm 测量 TNF- α 、IL-1 β 和 IL-6 的光密度(OD)值并计算表达量。

1.2.6 免疫印迹分析(Western blot) 将匀浆的肾组织经裂解液裂解 30 min,离心提取总蛋白。采用 Bradford 法对蛋白进行定量后,进行 SDS-PAGE 电泳分离蛋白,转膜。使用 5% BSA 常温封闭 1 h 后加入一抗,4 $^{\circ}\text{C}$ 孵育过夜后加入二抗,室温孵育 1 h。化学发光法显色,扫描胶片并用 Image J 进行灰度分析,以 β -actin 作为内参。

1.3 统计分析

运用 SPSS 20.0 软件对实验数据进行统计分析。所有数据均以平均值 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用单因素方差分析(One-Way ANOVA),多重比较采用 Student-Newman-Keuls 检验(SNK 检验)。 $P<0.05$ 被认为具有统计学意义。

2 结果

2.1 肾组织病理学

组织切片结果显示,与假手术组相比,缺血再灌注模型组有显著的组织损伤($P<0.05$),肾小管阻塞,小管细胞脱落,髓质出血。经过 T2.5 处理过后,这些肾损伤发现得到改善($P<0.05$)。见图 1。

2.2 肾功能变化

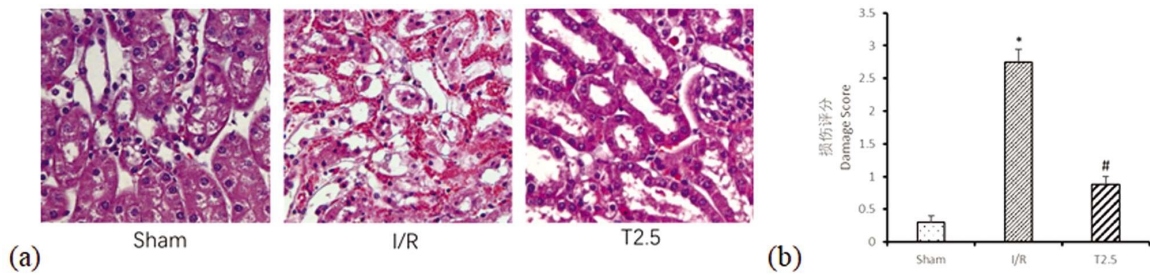


图1 肾组织病理图和损伤评分

Fig.1 Histopathological examination of the renal tissues and damage score

Note: (a) Histopathological examination of the renal tissues($\times 400$); (b) Damage score; Compared with sham group,

* $P<0.05$; Compared with I/R group, # $P<0.05$.

结果显示, 模型组大鼠血清 Cr、BUN 水平 (2.50 ± 0.27 mg/dL, 190.09 ± 15.45 mg/dL) 与假手术组 (0.78 ± 0.03 mg/dL, 64.24 ± 3.52 mg/dL) 相比显著上升 ($P<0.05$)。给予 T2.5 处理显

著逆转了因缺血再灌注引起的血清 Cr 和 BUN 水平的升高 (1.02 ± 0.16 mg/dL, 95.25 ± 9.73 mg/dL; $P<0.05$)。见图 2。

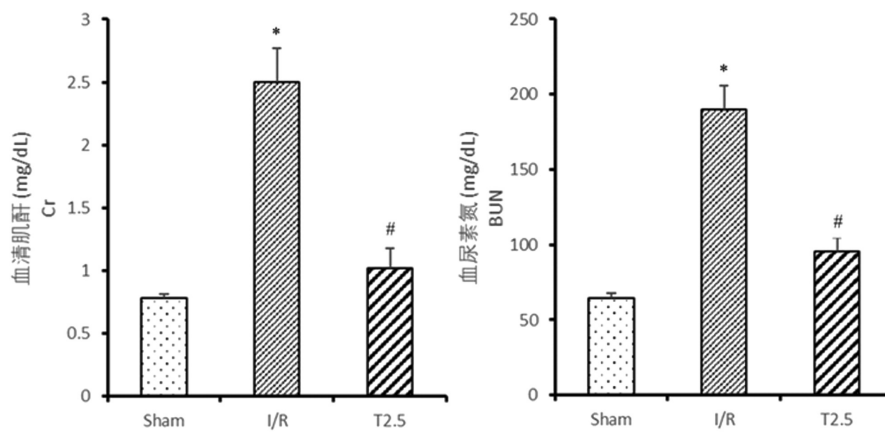


图2 血清肌酐与血尿素氮水平变化

Fig. 2 The change of Serum Cr and BUN levels

Note: Compared with sham group, * $P<0.05$; Compared with I/R group, # $P<0.05$.

2.3 TLR 信号表达变化

结果显示, 模型组大鼠肾组织 TLR2、TLR4 相对表达量 (0.92 ± 0.09 , 1.21 ± 0.13) 与假手术组 (0.38 ± 0.04 , 0.75 ± 0.03) 相比显著上升 ($P<0.05$), T2.5 处理组的 TLR2、TLR4 相对表达量受到明显抑制 (0.62 ± 0.03 , 0.80 ± 0.02 ; $P<0.05$)。模型组大鼠的 NF- κ B 表达及磷酸化水平 (0.28 ± 0.05 , 0.18 ± 0.01) 与假手术组 (0.22 ± 0.02 , 0.05 ± 0.01) 相比显著上升 ($P<0.05$)。T2.5 处理组 NF- κ B 的磷酸化水平与模型组相比显著下降 (0.061 ± 0.012 ; $P<0.05$), NF- κ B 的表达无明显变化 ($P>0.05$)。见图 3。

2.4 炎症反应

结果显示, 模型组大鼠中肾组织中促炎因子 IL-6、IL-1 β 和 TNF- α 的浓度 (0.35 ± 0.02 ng/mL, 1.2 ± 0.10 ng/mL, 0.62 ± 0.02 ng/mL) 与假手术组 (0.11 ± 0.02 ng/mL, 0.60 ± 0.09 ng/mL, 0.34 ± 0.02 ng/mL) 相比均显著升高 ($P<0.05$)。T2.5 的处理能显著下调因缺血再灌注诱导的 IL-6 和 IL-1 β 的上升 (0.14 ± 0.01 ng/mL, 0.73 ± 0.08 ng/mL; $P<0.05$), 对 TNF- α 的水平无明显影响 ($P>0.05$)。见图 4。

2.5 氧化应激

结果显示, 模型组大鼠的 SOD 活力 (15.03 ± 2.26 U/mL) 与假手术组 (40.89 ± 1.87 U/mL) 相比显著下降 ($P<0.05$), MDA 活力 (42.93 ± 2.01 U/mL) 与假手术组 (18.35 ± 1.44 U/mL) 相比

显著上升 ($P<0.05$)。T2.5 能有效逆转因缺血再灌注损伤导致的 SOD 活力下降 (31.19 ± 2.55 U/mL; $P<0.05$), 对 MDA 活力无明显影响 ($P>0.05$)。见图 5。

3 讨论

缺血再灌注损伤的特征在于限制器官的血液供应, 之后恢复血流和再氧合。对于机体而言, 梗死、败血症和器官移植可能会带来不可避免的损伤, 更可能因此引发炎症级联反应, 包括活性氧自由基, 细胞因子, 趋化因子和白细胞的激活等, 从而进一步加剧组织损伤^[15]。在肾脏中, 缺血再灌注损伤能导致急性肾损伤的发生和发展, 后者能引发快速肾功能不全, 在临床上有很高的死亡率^[16]。肾脏中 IRI 的病理生理学非常复杂, 涉及多种病理途径, 例如嗜中性粒细胞的活化, 活性氧物质的释放和其他炎症介质, 包括粘附分子和多种细胞因子等。

在本研究中, 通过手术成功构建了大鼠肾缺血再灌注损伤模型, 通过组织病理切片观察到缺血再灌注大鼠有显著的肾组织损伤, 肾小管阻塞, 小管细胞脱落, 髓质出血。肾功能也由于缺血再灌注出现了异常, 在本研究中表现为血清肌酐和血尿素氮水平显著升高。这些组织与功能的变化与此前多种关于肾损伤模型研究中的结果相一致^[11,14,17-20]。

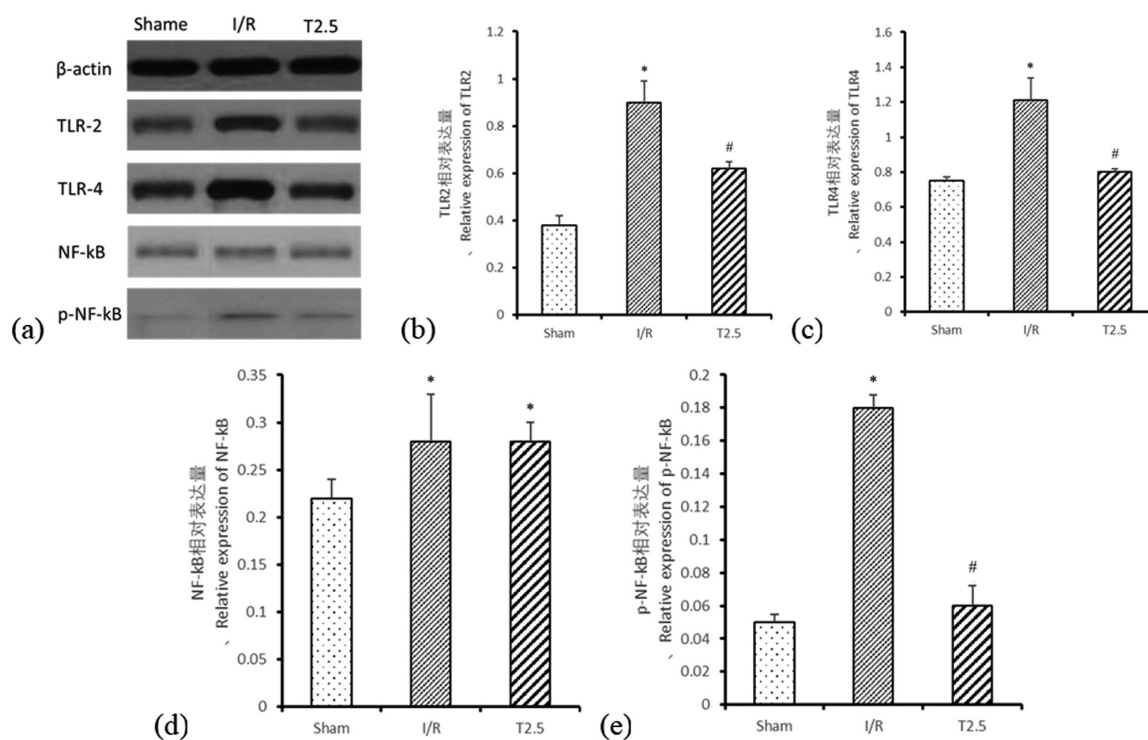


图3 TLR 信号表达变化

Fig.3 The expression change of TLR signal pathway

Note: (a) Protein bands of TLR2, TLR4, NF- κ B and p-NF- κ B in each group; (b) TLR2; (c) TLR4; (d) NF- κ B; (e) p-NF- κ B; Compared with sham group, * P <0.05; Compared with I/R group, # P <0.05.

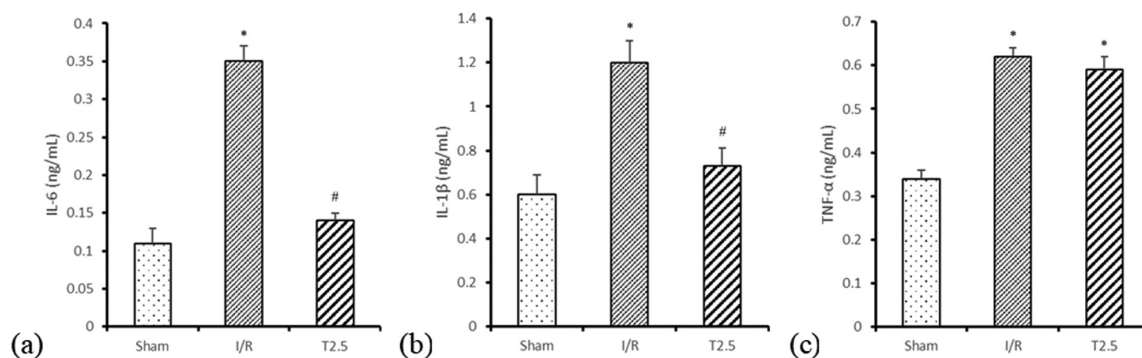


图4 炎症因子水平变化

Fig. 4 The change of inflammatory cytokines level

Note: (a) IL-6; (b) IL-1 β ; (c) TNF- α ; Compared with sham group, * P <0.05; Compared with I/R group, # P <0.05.

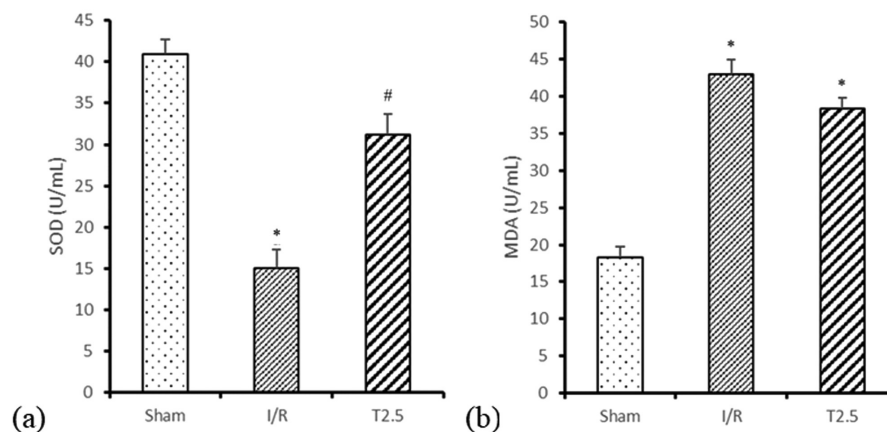


图5 SOD 和 MDA 活力变化

Fig.5 The change of SOD and MDA activity

Note: (a) SOD; (b) MDA; Compared with sham group, * P <0.05; Compared with I/R group, # P <0.05.

炎症作为 RIRI 的常见异常反应,能将各种细胞联系起来,并在病理生理学中发挥重要作用。炎症介质、ROS 和细胞粘附分子募集白细胞和中性粒细胞浸润到缺血组织,导致白细胞和内皮细胞相互作用增强,从而促进内皮细胞损伤、肿胀,限制血流。氧化应激也在 RIRI 期间发挥重要作用。受损组织产生 ROS 的量过多而引起氧化应激,其改变线粒体的氧化磷酸化和加速 ATP 损耗,增加细胞内钙浓度和引起膜磷脂蛋白酶的活化。再灌注期间的血液可以产生氧自由基,导致脂质过氧化,这是自由基损伤组织的主要途径。过量的自由基导致膜脂过氧化,蛋白质和 DNA 氧化损伤,促进细胞凋亡和死亡。此外,抗氧化酶的下调,如过氧化氢酶、超氧化物歧化酶和谷胱甘肽过氧化物酶可能也是缺血再灌注损伤的病理生理学原因之一^[21,22]。超氧化物歧化酶(SOD)是生物体内存在的一种抗氧化金属酶,能够催化超氧阴离子自由基歧化生成氧和过氧化氢,在机体氧化与抗氧化平衡中起到至关重要的作用^[23,24]。因此,SOD 的水平一定程度上反映了机体氧化应激的水平。而丙二醛(MDA)是膜脂过氧化最重要的产物之一。在本研究中,缺血再灌注大鼠有明显的炎症反应和氧化应激,3 种典型促炎因子(IL-1 β ,IL-6 和 TNF- α)水平显著上升,抗氧化酶 SOD 的活力显著降低,MDA 活力显著上升。这些结果进一步证实了炎症反应和氧化应激确实在缺血再灌注损伤中发挥着重要作用。

先天免疫和炎症反应可以显著调节不同器官的缺血再灌注损伤^[16,25]。而 Toll 样受体(TLRs)已被证明在诱导先天免疫和炎症反应中发挥关键作用^[225]。Shirali 等人的证据表明 TLR2 能在无菌炎症条件下(例如 RIRI)被内源性配体激活,影响肾^[26],心肌和脑缺血后的恢复^[27,28]。在本研究中,通过对缺血后大鼠静脉注射 TLR2 抗体 T2.5,RIRI 大鼠肾组织损伤得到改善,血清肌酐和血尿素氮水平的升高得到下调。由缺血引起的肾脏炎症显著增强了远端肾小管上皮细胞和集合管内 TLR2 mRNA 的合成^[29]。TLR2 在肾脏中表现为组成型表达,并通过依赖或不依赖髓样分化因子 88(MyD88)的途径参与缺血性肾损伤,揭示内源性肾细胞中的 TLR2 相关信号在调节肾缺血性损伤中起到了主导作用^[5,30]。在本研究中,肾脏经过缺血再灌注 24 小时后,TLR2、TLR4 的表达和 NF- κ B 的磷酸化水平显著上升,抑制 TLR2 后,这些上升趋势随之得到明显抑制。证实 TLR2 信号路径与肾缺血再灌注的重要相关性。Urbschat 等人通过在 TLR2^{-/-}和 TLR2^{+/+}小鼠,白细胞或肾 TLR2 缺陷的嵌合小鼠中诱导缺血再灌注损伤,指出肾脏相关 TLR2 是导致肾损伤和缺血再灌注炎症反应的重要引发因子^[31]。本研究发现,T2.5 的处理能显著逆转因缺血再灌注诱导的 IL-1 β 和 IL-6 的上升,以及 SOD 活力的下降。而 TNF- α 和 MDA 水平未受到 T2.5 的影响。证实 TLR2 在缺血再灌注损伤中一定程度的促进了炎症反应和氧化应激。

综上所述,本研究发现 TLR2 在缺血再灌注损伤中促进了炎症反应和氧化应激,其机制与激活 TLR 信号路径,促进 NF- κ B 磷酸化,从而进一步调节促炎因子的释放和抗氧化酶的活性有关。

参考文献(References)

[1] Aboutaleb N, Jamali H, Abolhasani M, et al. H. Lavender oil (*Lavandula angustifolia*) attenuates renal ischemia/reperfusion injury in rats through suppression of inflammation, oxidative stress and apoptosis

[J]. Biomed & Pharmacother, 2019, 110: 9-19

[2] Aderem A, Ulevitch R J. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response [J]. Nature, 2000, 406(6797): 782-787

[3] Bonventre J V, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury[J]. J Clin Invest, 2011, 121(11): 4210-4221

[4] 林运灵. 增龄对大鼠心肌缺血再灌注后 TLR-4 的影响[J]. 中外医疗, 2019, 38(27): 8-10

[5] Shigeoka A A, Holscher T D, King A J, et al. TLR2 is constitutively expressed within the kidney and participates in ischemic renal injury through both MyD88-dependent and-independent pathways [J]. J Immunol, 2000, 178(10): 6252-6258

[6] 肖春虹. TLR4 在小鼠肠缺血再灌注损伤中的双重作用[D]. 安徽医科大学, 2019

[7] 刘洋, 马强, 杨光, 等. Toll 样受体 2/4 在糖尿病大鼠肾缺血再灌注损伤时的表达及肾康注射液的保护作用[J]. 中华肾病研究电子杂志, 2018, 7(2): 59-64

[8] Krüger B, Krick S, Dhillon N, et al. Donor Toll-like receptor 4 contributes to ischemia and reperfusion injury following human kidney transplantation[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2009, 106(9): 3390-3395

[9] Sindhu S, Akhter N, Kochumon S, et al. Increased expression of the innate immune receptor TLR10 in obesity and type-2 diabetes: association with ROS-Mediated oxidative stress [J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 45(2): 572-590

[10] Liu Y D, Yu L, Ying L. Toll-like receptor 2 regulates metabolic reprogramming in gastric cancer via superoxide dismutase 2 [J]. Int J Cancer, 2019, 144(12): 3056-3069

[11] Liu L, Pang X L, Shang W J, et al. Over-expressed microRNA-181a reduces glomerular sclerosis and renal tubular epithelial injury in rats with chronic kidney disease via down-regulation of the TLR/NF- κ B pathway by binding to CRY1 [J]. Mol Med, 2018, 24(1): 49

[12] Su S, Zhang P, Zhang Q, et al. GSK-3 β inhibitor induces expression of the TLR4/MyD88/NF- κ B signaling pathway to protect against renal ischemia-reperfusion injury during rat kidney transplantation [J]. Inflammation, 2019, 42(6): 2105-2118

[13] 王金玉. 莱菔硫烷对大鼠肾缺血再灌注损伤模型氧化应激的影响[D]. 河北医科大学, 2017

[14] Gong D J, Wang L, Yang Y Y, et al. Diabetes aggravates renal ischemia and reperfusion injury in rats by exacerbating oxidative stress, inflammation, and apoptosis[J]. Ren Fail, 2019, 41(1): 750-761

[15] 高翔宇, 李卫萍, 贺毅, 等. 急性心肌梗死缺血/再灌注损伤的机制及药物防治进展 [J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(20): 2237-2241

[16] 黄世雪, 杨定平. 肾缺血-再灌注损伤的致病机制及治疗方法的研究进展[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(7): 529-533

[17] 吉芳, 伊合山·艾尼瓦尔, 张静静, 等. NF- κ B 信号通路在大鼠肾缺血再灌注损伤致心肌损伤中的作用[J]. 新疆医科大学学报, 2019, 42(11): 1404-1408+1413

[18] 孔二亮, 陈默, 拜云虎, 等. 瑞芬太尼通过激活 PI3K/Akt/eNOS 通路减轻肾缺血/再灌注损伤[J]. 第二军医大学学报, 2019, 40(10): 1-8

[19] Perez-Meseguer J, Torres-González L, Gutiérrez-González J A. Anti-inflammatory and nephroprotective activity of *Juglans mollis* against renal ischemia-reperfusion damage in a wistar rat model [J]. BMC Complement Altern Med, 2019, 19(1): 186 (下转第 1845 页)

- matol, 2011, 20(2): 134-139
- [9] Wang S, Liu D, Jin R, et al. Differential Responses of Normal Human Melanocytes to Intra- and Extracellular dsRNA [J]. *Dna Cell Biol*, 2015, 34(6): 391-399
- [10] Reikine S, Nguyen J B, Modis Y. Pattern Recognition and Signaling Mechanisms of RIG-I and MDA5 [J]. *Front Immunol*, 2014, 5: 423-430
- [11] Chow K T, Gale M J, Loo Y M. RIG-I and Other RNA Sensors in Antiviral Immunity[J]. *Annu Rev Immunol*, 2018, 36:667-694
- [12] Osuala K O, Sloane B F. Many Roles of CCL20: Emphasis on Breast Cancer[J]. *Postdoc J*, 2014, 2(3): 7-16
- [13] Matsui T, Akahoshi T, Namai R, et al. Selective recruitment of CCR6-expressing cells by increased production of MIP-3 alpha in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2001, 125(1): 155-161
- [14] Chabaud M, Page G, Miossec P. Enhancing effect of IL-1, IL-17, and TNF-alpha on macrophage inflammatory protein-3alpha production in rheumatoid arthritis: regulation by soluble receptors and Th2 cytokines[J]. *J Immunol*, 2001, 167(10): 6015-6020
- [15] Trivedi P J, Adams D H. Chemokines and Chemokine Receptors as Therapeutic Targets in Inflammatory Bowel Disease; Pitfalls and Promise [J]. *Journal of Crohn's and Colitis*, 2018, 12 (suppl_2): S641-S652
- [16] Le Borgne M, Etchart N, Goubier A, et al. Dendritic cells rapidly recruited into epithelial tissues via CCR6/CCL20 are responsible for CD8⁺T cell cross priming in vivo[J]. *Immunity*, 2006, 24(2): 191-201
- [17] Harabuchi Y, Takahara M. Pathogenic role of palatine tonsils in pal-moplar pustulosis: A review[J]. *The Journal of Dermatology*, 2019, 46(11): 931-939
- [18] Kamijo H, Miyagaki T, Hayashi Y, et al. Increased interleukin-26 expression promotes Th17 and Th2-associated cytokine production by keratinocytes in atopic dermatitis [J]. *J Invest Dermatol*, 2019, 87(2): 372-387
- [19] Mack M R, Kim B S. Superficial Immunity: Antimicrobial Responses Are More Than Skin Deep[J]. *Immunity*, 2016, 45(1): 6-8
- [20] Zhu H, Lou F, Yin Q, et al. RIG-I antiviral signaling drives interleukin-23 production and psoriasis-like skin disease [J]. *Embo Mol Med*, 2017, 9(5): 589-604
- [21] Kasumba D M, Grandvaux N. Therapeutic Targeting of RIG-I and MDA5 Might Not Lead to the Same Rome[J]. *Trends Pharmacol Sci*, 2019, 40(2): 116-127
- [22] Dhir A, Dhir S, Borowski L S, et al. Mitochondrial double-stranded RNA triggers antiviral signalling in humans [J]. *Nature*, 2018, 560 (7717): 238-242
- [23] Molony R D, Nguyen J T, Kong Y, et al. Aging impairs both primary and secondary RIG-I signaling for interferon induction in human monocytes[J]. *Sci Signal*, 2017, 10(509): n2392
- [24] Xu L, Wang W, Li Y, et al. RIG-I is a key antiviral interferon-stimulated gene against hepatitis E virus regardless of interferon production [J]. *Hepatology*, 2017, 65(6): 1823-1839
- [25] Yang X, Zhang X, Fu M L, et al. Targeting the tumor microenvironment with interferon-beta bridges innate and adaptive immune responses[J]. *Cancer Cell*, 2014, 25(1): 37-48

(上接第 1810 页)

- [20] Li Y F, Xu B Y, An R. Protective effect of anisodamine in rats with glycerol-induced acute kidney injury [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 223
- [21] 董昊晨, 蔺雪峰, 韩轩茂, 等. 腺苷在心肌缺血及远程预适应中的作用[J]. *医学综述*, 2019, 25(15): 3003-3007+3013
- [22] 余婷, 韩亚非. 苦参素对大鼠全脑缺血再灌注损伤保护作用的实验研究[J]. *中西医结合脑病杂志*, 2019, 17(12): 1807-1810
- [23] 黄娟, 王育庆, 卜眺, 等. SOD2 在姜黄素减轻氧糖剥夺所致神经元损伤中的作用[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(9): 1638-1643
- [24] 龚毅, 赵若连, 杨保春. 旅途精神病患者血清超氧化物歧化酶活性及丙二醛水平[J]. *上海精神医学*, 2012, 24(3): 155-161
- [25] 杨莹莹, 王猛, 刘霞, 等. TLR4 对缺血再灌注损伤作用机理的研究进展[J]. *中国中西医结合外科杂志*, 2019, 25(4): 643-647
- [26] Shirali A C, Goldstein D R. Tracking the toll of kidney disease [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2008, 19: 1444-1450
- [27] Mersmann J, Koch A, Tran N, et al. Toll-like receptor 2 signaling triggers fatal arrhythmias upon myocardial ischemia-reperfusion [J]. *Crit Care Med*, 2010, 38: 1927-32
- [28] Lu C, Liu L, Chen Y, et al. TLR2 ligand induces protection against cerebral ischemia/reperfusion injury via activation of phosphoinositide 3-kinase/Akt signaling[J]. *J Immunol*, 2011, 187(3): 1458-1466
- [29] Wolfs T G, Buurman W A, van Schadewijk A, et al. In vivo expression of Toll-like receptor 2 and 4 by renal epithelial cells: IFN-gamma and TNF-alpha mediated up-regulation during inflammation [J]. *J Immunol*, 2002, 168(3): 1286-1293
- [30] 宋菲, 杨发奋. TLR2、TLR4 在糖尿病肾病炎症状态中的作用及药物干预研究进展[J]. *右江医学*, 2015, 43(5): 614-617
- [31] Urbschat A, Baer P, Zacharowski K, et al. Systemic TLR2 antibody application in renal ischaemia and reperfusion injury decreases AKT phosphorylation and increases apoptosis in the mouse kidney [J]. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, 2017, 122(2): 223-232