

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2014.12.044

# Toll 样受体与脑缺血 \*

陈莹莹 孙光玲 兰 倩 潘丽丽 吕会娟 苏志强<sup>△</sup>

(哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科 黑龙江 哈尔滨 150001)

**摘要:** 脑缺血是临床上的常见病, 目前已成为导致人类死亡的主要原因之一, 脑缺血后存在一个十分复杂的病理生理过程, 涉及很多机制。包括离子稳态的破坏, 自由基的损伤作用, 兴奋性氨基酸的毒性作用, 免疫炎症作用和细胞凋亡等机制。TOLL 样受体即 TLR (Toll-like receptor TLR), 是一类介导天然免疫的跨膜信号传递受体家族, 在细胞活化信号传导中发挥着重要作用, 已成为联系天然免疫和后天性免疫的桥梁。现在共发现了 13 中 TOLL 样受体, 最近发现 Toll 样受体能诱发机体的固有免疫应答, 介导炎症因子细胞因子的释放, 与全身多种重要器官的缺血再灌注损伤有关, 研究表明部分 TOLL 样受体在脑缺血损伤中发挥十分重要的作用。本文就 TLR 的结构、分布、配体、信号转导通路及其脑缺血中的作用综述如下。

**关键词:** 脑缺血; TLR; 脑缺血耐受

**中图分类号:** Q593.2, R743 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2014)12-2369-03

## Toll sample receptor and cerebral ischemia\*

CHEN Ying-ying, SUN Guang-ling, LAN Qian, PAN Li-li, LV Hui-juan, SU Zhi-qiang<sup>△</sup>

(The first affiliated hospital of Harbin medical university neurology department, Harbin, Heilongjiang, 150001, China)

**ABSTRACT:** Cerebral ischemia is a clinical common disease, has become the cause humanity to one of the leading causes of death, after cerebral ischemia there is a very complex pathophysiological process, involving many mechanism. Including ion steady destruction, free radical damage effect, excitatory amino acid toxic effect, the immune inflammation function and fine apoptosis mechanism, etc. TOLL sample receptor namely TLR (at like receptor TLR), is a kind of natural immune mediated the transmembrane signal transfer receptor family, in cell activation signal conduction plays an important role, has become a contact natural immunity and acquired immune bridge. Now were found in 13 TOLL sample body, recently discovered TOLL samples under physical induced the body's natural immune response, mediated inflammatory factor cytokines release, and the whole body many important organ ischemia-reperfusion injury related, study indicates that partial TOLL sample receptor in the brain ischemia injury plays a very important role. This paper TLR structure, distribution, ligand, signal transduction pathway and the role of cerebral ischemia were reviewed as follows.

**Key words:** Cerebral ischemia; TLR; Cerebral ischemia tolerance

**Chinese Library Classification:** Q593.2, R743 **Document code:** A

**Article ID:** 1673-6273(2014)12-2369-03

### 前言

Toll 样蛋白是一类模式识别受体, 广泛分布于免疫细胞表面, 在病原体入侵机体的早期启动固有免疫, 引发炎症反应, 发挥抵抗病原微生物的作用。Medzhitov<sup>[1]</sup>和 Rock<sup>[2]</sup>等首次发现与果蝇同源的人的 Toll 样蛋白, 命名为 TLR。目前为止, 已经发现了至少 13 种 TLR, 其中 TLR1-9 为人类与老鼠共有, 而 TLR11、TLR13 为小鼠所特有。

#### 1.1 TLR 的结构

TLR 属于 I 型跨膜糖蛋白, 是一种模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRR), 由胞外区、跨膜区和胞质区组成。胞外区是有富含亮氨酸的重复序列所形成的结构域, 不同 TLR 的胞外区来识别不同的病原体相关分子模式, 引发机体的天然免疫应答; 跨膜区是富含半胱氨酸的结构域, 跨膜结构域决定

了 TLR 分子的亚细胞定位; 胞质区和白介素受体-1 受体 (interleukin-1 receptor, IL-1R) 家族的胞质区有高度的相似性, 称为 TIR (Toll/IL-1R) 结构域。

#### 1.2 TLR 的分布

TLR 的分布非常广泛。如 TLR1 广泛表达于单核细胞、T 和 B 淋巴细胞、树突状细胞 (dendritic cell, DC)、多形核白细胞、NK 细胞; TLR2/4/5 主要分布于除 T、B、NK 细胞以外的免疫细胞; TLR3 主要表达于未成熟的 DC 等。但 TLR 因其识别的 PAMP 性质不同在细胞中有不同的分布区。TLR1, 2, 4, 5, 6, 10, 11 主要位于细胞膜表面, TLR3, 7, 8, 9 则定位在细胞内。TLR 除了在细胞的分布有一定规律外在组织中同样: TLR1 广泛分布于卵巢、脾脏; TLR2 在肺、心脏、脑和肌肉组织; TLR3, TLR4 主要表达于胎盘和胰腺; TLR5 表达于前列腺和外周血单核细胞; TLR10 主要表达于淋巴样组织和脾脏细胞。在人类中枢神经系

\* 基金项目: 国家自然科学基金重点项目 (81070945)

作者简介: 陈莹莹, 女, 硕士研究生, E-mail: chenying19860919@163.com

<sup>△</sup> 通讯作者: 苏志强, 男, 主任医师; 主要研究方向: 脑血管病, 脱髓鞘疾病, 格林-巴利综合征, 癫痫, 重症肌无力等疾病,

E-mail: suzq2007@hotmail.com

(收稿日期: 2013-11-21 接受日期: 2013-12-15)

统中小胶质细胞表达 TLR1-9;星形胶质细胞表达 TLR1-9 特别是 TLR3;内皮细胞表达 TLR2,4,9;神经元表达 TLR2,3,4,8,9。

### 1.3 TLR 的配体

TLR 家族通过特殊的胞外结构来识别不同的配体,配体包括脂多糖(LPS)、病毒蛋白 F、透明质酸酶、硫酸肝素、纤维蛋白原等,不同 TLR 胞外区氨基酸的差异决定了配体的不同。如 TLR2、TLR6、TLR10 主要识别细菌脂蛋白;TLR3、TLR4、TLR5 识别双链 RNA、脂多糖;TLR7 和 TLR8 识别病毒分子中的 ss-RNAs;TLR9 可识别细菌和病毒 DNA 中的 CpG 基序。不同类型的 TLR 可以组合,从而识别不同的配体。如 TLR1 与 TLR6 可以协同 TLR2 对不同的配体分子进行组合识别;TLR7 可能和 TLR9 组合来介导 CpG 激活免疫细胞。其中 TLR4 和 TLR9 是以同源二聚体的形式进行;而 TLR2、TLR4、TLR6 和 TLR7、TLR8 为异源二聚体。巨噬细胞表面 TLR2 与 TLR1 或 TLR2 与 TLR6 形成的异源二聚体来识别 G<sup>+</sup> 菌的肽聚糖和磷壁酸、脂蛋白和脂肽。TLR 除了识别上述的外源性配体,也能识别内源性危险信号这些信号主要是细胞损伤时的热休克蛋白、抗菌素、氧自由基、胞外基质降解产物、神经介质、细胞因子、DNA 和 RNA 等物质,这些危险信号被称为 danger associated molecular patterns (DAMPs)主要来自变性、损伤、坏死或者凋亡的细胞。TLR 可通过识别内外不同的配体发挥免疫应答的作用。

## 2 TLR 信号转导通路

TLR 的种类很多,每个 TLR 结合不同的接头蛋白有不同的信号转导,使得 TLR 的信号传导通路非常复杂,不但存在很多异议,有些机制还尚所不知,其中根据接头蛋白的不同将 TLR 的信号通路主要分为两种:即 MyD88(myeloid differentiation factor 88)依赖和 MyD88 非依赖途径。其中 TLR1,2,4,9 为 MyD88 依赖信号通路,TLR3 则为 MyD88 非依赖途径,TLR4 是目前唯一一个可以激活两条信号通路的受体。两条信号通路最后都是活化转入因子,引起炎症因子的释放,在保护脑缺血的同时加重了局部的组织损伤。

### 2.1 MyD88 依赖途径

MyD88(myeloid differentiation factor 88)骨髓分化因子 88,TLR 结构域和 TLR 受体的结构域结合,通过其死亡结构域 DD (Death domain)与 IRAK (IL-1 receptor-associated kinase)家族蛋白分子结合成为信号转导复合物。IRAK1 和 IRAK4 是激活 TRAF6 (TNFR-associated factor6) 的丝/苏氨酸激酶。激活的 TRAF-6 进一步激活 MAPKKK,MAP3K 即 TAK-1 (Transforming growth B-activated kinase,TAK-1),激活的 TAK-1 不仅可以通过 TAK1 结合蛋白 TAB2 来激活 IKK 激酶 (IKK) 诱导 NF- $\kappa$ B,介导干扰素结合蛋白 IRF1 和 IRF7 导致 IL-6 和 TNF- $\alpha$  的释放。还可以磷酸化 NF- $\kappa$ B 抑制物 I $\kappa$ B,磷酸化的 I $\kappa$ B 可以泛素化并降解,从而解除对其结合的 NF- $\kappa$ B 的抑制作用,游离的 NF- $\kappa$ B 进入细胞核内,与 DNA 结合发挥转录调控作用<sup>[3]</sup>。

### 2.2 MyD88 非依赖途径

TLR3 和 TLR4 可通过 TRIF (TIR domain containing adap-

tor-inducing IFN-B. TRIF or TICAM-1) 进行非 MyD88 依赖的信号途径转导,诱导 IFN- $\beta$  和 IFN 诱导基因(Interferon regulatory factor3,IRF3) 的表达并伴随 NF- $\kappa$ B 的晚期活化。其中 TLR4 通过 TRAM 同 TRIF 相连,而 TLR3 直接通过 TRIF 作用进行信号转导,IRF3 进入核内可调节 IFNB 的合成,从而发挥生物学效应。晚期 NF- $\kappa$ B 的活化则引起和 MyD88 依赖途径类似的作用。最近有报道指出 IKK-1/IKK-3. 和 TBK-1/TBK 是 TRIF 的下游信号分子,同时是 IRF3 的上游分子,MyD88 非依赖途径的信号转导诱导 IFN 引起 NF- $\kappa$ B 和 MAPK 两条通路的激活,来发挥生物学效应。LPS 可以诱导星形胶质细胞 TLR4 的激活,通过 MyD88 依赖途径激活 NF- $\kappa$ B,介导 TNF- $\alpha$  VCAM-1 IL-27 的释放,同样 LPS 也可以通过 MyD88 非依赖途径诱导 Jak1/Stat1 的激活来释放 SOCS-1 CXCL10 细胞因子即(IP-10)<sup>[4]</sup>。

## 3 TLR 与脑缺血

近年发现,在全身性的细菌感染及脑损伤时,中枢神经系统有着良好的固有性免疫应答。其中小胶质细胞被认为是中枢神经系统中的巨噬细胞,能激活 TLR 家族调节免疫炎症反应,参与脑缺血损伤的病理生理过程,在中枢神经系统的免疫反应中发挥重要的作用<sup>[5]</sup>,TLR 在脑缺血中的作用机制研究较多,目前较为明确的是 TLR2,3,4,7,9。

### 3.1 TLR2

发现 TLR2 在特定的内皮细胞神经元及星形胶质细胞也有表达<sup>[6]</sup>。在鼠缺血再灌注模型中,TLR2mRNA 在脑缺血梗死区表达增加,TLR2 基因敲除的小鼠脑梗死体积比野生型明显减少,TLR2 诱导小胶质细胞的激活,通过释放 IL17 和 IL23 引起炎症反应来加重脑缺血损伤<sup>[7]</sup>。TLR2 介导炎症反应需要清道夫受体 CD36 配体,二者在脑缺血损伤中的炎症反应中发挥重要的作用<sup>[8]</sup>,TLR2 的抑制可以改善神经元的存活,可能提供了一种治疗脑缺血的方法,然而有些研究表明 TLR2 和 TLR4 在脑缺血损伤中可能起到相反地作用<sup>[9,10]</sup>。在鼠脑缺血模型中用 TLR 的特定配体 Pam3CSK4 预处理后能减少梗死体积,可能是通过维护血脑屏障的完整性发挥保护作用的,可见 TLR2 可以诱导脑缺血耐受,但具体机制还在研究中<sup>[11]</sup>。

### 3.2 TLR3

研究发现 TLR3 被激活后可通过信号通路调控多种炎症介质和细胞因子的表达,在脑缺血损伤模型中 TLR 可以识别内源性配体诱导 DC 细胞 IFN- $\alpha$  的分泌,激活 TLR-3 来调节免疫反应,这提示 TLR3 在全脑脑缺血损伤中可能起到重要的作用<sup>[12]</sup>。TLR3 作为脑缺血的一个新的治疗靶点成为可能。在脑缺血时星形胶质细胞和小胶质细胞是最基本的反应细胞,胶质细胞对 TLR3 激动剂的反应需要胶质细胞的存在<sup>[13]</sup>。目前对 TLR3 在脑缺血中的作用尚不非常明确。

### 3.3 TLR4

TLR4 在不同的细胞中有不同的表达部位。在小胶质细胞,TLR4 表达在细胞内的囊泡上;而在星形胶质细胞和少突胶质细胞,TLR4 均表达在细胞膜,TLR4 在中枢神经系统中主要表达于小胶质细胞,TLR4 在中枢神经系统的免疫中发挥了重要的作用<sup>[14]</sup>,TLR4 功能缺陷的小鼠的脑含水量,脑梗死体积及

神经功能评分明显低于 TLR4 功能正常鼠,其干扰素调节因子—1、iNOS、环氧化酶(cyclooxygenase-2, COX2)和基质金属蛋白酶—9 TNF $\alpha$ 、IL6 的表达均低于野生型,在脑缺血中 TLR48 脑缺血损伤的炎症免疫机制十分复杂,详细的 TLR4 和 TLR2 交叉的分子机制目前还不清楚<sup>[6]</sup>。总之,TLR2、TLR4 启动炎症反应来参加了脑缺血损伤,造成神经元的严重损伤在脑缺血中起了破坏作用,TLR2、TLR4 和内源性配体 CFN (cellular fibronectin)或 HSP60 在脑缺血损伤中可作为一种治疗方案<sup>[17]</sup>。

### 3.4 TLR7

TLR7 激动剂引起星形胶质细胞和小胶质细胞相似的细胞因子反应,但二者不同的是小胶质细胞产生抗炎因子 IL-10、抗凋亡因子 G-CSF 及 IL-9,而星形胶质细胞不产生,且 TLR7 和 TLR9 可引起相似的细胞因子的活化,研究发现在小胶质细胞中 TLR7 和其激动剂对 TLR9 介导的细胞因子的反应有抑制作用。在人类脑缺血中 TLR7 和 TLR8 的表达和 IL6、TNF $\alpha$  和 IL1 $\beta$  有密切的关系,TLR7 和 TLR8 的表达水平能预测脑缺血的结果,但具体的作用机制还不为知,目前对 TLR7 研究较多的是脑缺血耐受,TLR7 预处理可以通过 IRF7 机制来调节 IFN $\gamma$  介导脑缺血时神经保护<sup>[18]</sup>。

### 3.5 TLR9

TLR9 还可以识别自身 DNA 复合体。在鼠脑缺血模型中 TLR9 能被活化并向下游传递信号,引起 TLR9 的炎症通路和细胞保护通路的激活,参与了脑缺血炎症损伤和组织修复过程,研究较多的是 TLR9 的保护作用,即 TLR9 的脑缺血耐受,给予 CGPODN1826(TLR9 的配体)予处理的大鼠在脑缺血后一天可以减少 46%的脑梗死体积,在脑缺血的第 3 天可以减少 61%的梗死体积<sup>[20]</sup>。而 TNF- $\alpha$  基因敲除的大鼠不能被 CGP 所保护,TLR9 和 TLR4 一样脑缺血的保护作用是通过 TNF- $\alpha$  起作用的<sup>[19]</sup>,II 期临床试验证明 N3CPG-OD 已经用于佐剂和抗癌药物的治疗,因此 TLR9 可能提供一个很好的治疗脑缺血的平台。

## 4 脑缺血耐受

脑缺血耐受是预先给予脑阈值下的病理刺激可以减轻脑缺血时损伤的一种现象,随着对脑缺血疾病的研究,脑缺血耐受现象也备受关注,在鼠缺血模型中用 TLR2、TLR4 和 TLR9 的配体预处理后引起组织较轻的炎症反应并生成了一些反馈抑制物包括 IL-4、IL-10、IL13 等,这些反馈抑制物可以抑制随后出现的脑缺血明显的炎症反应,用 TLR7 的配体预处理后能抑制 NF $\kappa$ B 和 TNF 的激活,加强了 IRF 的活化,减少了炎症介质的释放,从而产生了神经保护作用,研究发现 TLR7 诱导脑缺血耐受不同于 TLR4、TLR9 信号,TLR4 和 TLR9 预处理产生神经保护依靠细胞的炎症因子 TNF,TLR7 预处理产生神经保护不依赖 TNF,是通过 IRF7 机制来调节 IFN $\alpha$  在脑缺血耐受中可能至少有两途径,但脑缺血耐受的具体机制还不清楚<sup>[18,19]</sup>。

TLR 参与了脑缺血损伤中的炎症反应,其中有些证明加剧了脑缺血损伤,有些则能产生脑缺血耐受发挥保护作用<sup>[20]</sup>,TLR 就像一把“双刃剑”但 TLR 近年来对 TLR 在脑缺血的作用机制研究主要基于动物实验,应用到临床脑缺血治疗还需要很多工作。

## 参考文献(References)

- [1] Medzhitov R, Preston-Hurlburt P, Janeway CA Jr. A human homologue of the Drosophila Toll protein signals activation of adaptive immunity[J]. Nature, 1998, 2(2): 253-258
- [2] Rieck FL, Hardium G, Timans JC, et al. A family of human receptors structurally related to Drosophila Toll[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 1998, 95(2): 588-593
- [3] Thiruma V Arumugam, Eitan Okun, Sung-chun Tang, et al. Toll-like Receptors in ischemia-reperfusion injury [J]. Shock, 2009, 32 (1): 4-16
- [4] Roser Gorina, Miriam Font-Nieves, Leonardo Marquez-Kisinosky, et al. Astrocyte TLR4 Activation Induces a Proinflammatory Environment Through the Interplay Between MyD88-Dependent NF $\kappa$ B Signaling, MAPK, and Jak1/Stat1 Pathways[J]. GLIA, 2011, 59: 242-255
- [5] Ziegler G, Harhausen D, Hepers C, et al. TLR2 has a detrimental role in mouse transient focal cerebral ischemia [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2007, 359(3): 574-579
- [6] Wang Yan-Chun, Lin Sen, Yang Qing-Wu, et al. Toll-like receptors in cerebral ischemic inflammatory injury [J]. Journal of Neuroinflammation, 2011, 8: 134-144
- [7] Lehnardt S, Lehmann S, Kaul D, et al. Toll-like receptor 2 mediates CNS injury in focal cerebral ischemia [J]. J Neuroimmunol, 2007, 190: 28-33
- [8] Abe T, Shimamura M, Jackman K, et al. Key role of CD36 in Toll-like receptor 2 signaling in cerebral ischemia [J]. Stroke, 2010, 41: 898-904
- [9] Ziegler G, Freyer D, Harhausen D, et al. Blocking TLR2 in vivo protects against accumulation of inflammatory cells and neuronal injury in experimental stroke [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2011, 31: 757-766
- [10] Hua F, Ma J, Ha T, et al. Differential roles of TLR2 and TLR4 in acute focal cerebral ischemia/reperfusion injury in mice [J]. Brain Res, 2009, 1262:100-108
- [11] Hua F, Ma J, Ha T, et al. Preconditioning with a TLR2 specific Ligand increases resistance to cerebral ischemia/reperfusion injury [J]. J Neuroimmunol, 2008, 199(1-2): 75-82
- [12] Kariko K, Ni H, Capodici J, et al. mRNA is an endogenous ligand for Toll like receptor 3 [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (13): 12542-12550
- [13] Thomas H. Holm, Dina Draebay Trevor Owens, et al. Microglia Are Required for Astroglial Toll-Like Receptor4 Response and for Optimal TLR2 and TLR3 Response[J]. GLIA, 2012, 60: 630-638
- [14] Qiu J, Nishimura M, Wang Y, et al. Early release of HMGB1 from neurons after the onset of brain ischemia [J]. J Cereb Blood Flow Metab 2008, 28: 927-938
- [15] Tang SC, Arumugam TV, Xu X, et al. Pivotal role for neuronal Toll-like receptors in ischemic brain injury and functional deficits[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2007, 104: 13798-13803
- [16] In vitro simulation cerebral ischemia reperfusion conditions BV-2 cells TLR4 signaling pathways TLR2 expression to the influence of Zhang Qing his Han Ji Yuan tian yuan Zhang Jing Hui China science C series[J]. science, 2009, 39(11): 1013-1018

- 伤的流行病学分布特征 [J]. 第三军医大学学报, 2011, 33(9): 957-960
- Yi Shou-hong, Guo Lin, Chen Guang-xing, et al. Articular cartilage lesions: clinical epidemiology of 2479 patients undergoing knee arthroscopy [J]. Journal of the Third Military Medical University, 2011, 33(9): 957-960
- [2] 余家阔. 膝关节软骨全层缺损的常用修复方法[J]. 中华关节外科杂志电子版, 2010, 4(6): 1-8
- Yu Jia-kuo. Common processes for cartilage full-thickness defects repair in the knee[J]. Chin J Joint Surg (Electronic Edition), 2010, 4(6): 1-8
- [3] Marcacci M, Kon E, Delcogliano M, et al. Arthroscopic autologous osteochondral grafting for cartilage defects of the knee: prospective study results at a minimum 7-year follow-up [J]. Am J Sports Med, 2007, 35(12): 2014-2021
- [4] Lane JG, Healey RM, Chen AC, et al. Can osteochondral grafting be augmented with microfracture in an extended-size lesion of articular cartilage?[J]. Am J Sports Med, 2010, 38(7): 1316-1323
- [5] Eric JS, Lauren EF, Mehul RS, et al. Management of focal cartilage defects in the knee, Is ACI the answer?[J]. Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases, 2011, 69(1): 63-72
- [6] Horas U, Pelinkovic D, Herr G, et al. Autologous chondrocyte implantation and osteochondral cylinder transplantation in cartilage repair of the knee joint. A prospective, comparative trial [J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85: 185-192
- [7] Bentley G, Biant LC, Carrington RW, et al. A prospective, randomised comparison of autologous chondrocyte implantation versus mosaicplasty for osteochondral defects in the knee [J]. J Bone Joint Surg(Sr), 2003, 85: 223-230
- [8] Krishnan SP, Skinner JA, Bartlett W, et al. Who is the ideal candidate for autologous chondrocyte implantation?[J]. J Bone Joint Surg Br, 2006, 88: 61-64
- [9] Marlovits S, Hombauer M, Truppe M, et al. Changes in the ratio of type-I and type-II collagen expression during monolayer culture of human chondrocytes[J]. J Bone Joint Surg Br, 2004, 86(2): 286-295
- [10] Rosenberger RE, Gomoll AH, Bryant T, et al. Repair of large chondral defects of the knee with autologous chondrocyte implantation in patients 45 years or older[J]. Am J Sports Med, 2008, 36: 2336-2344
- [11] Henderson I, Gui J, Lavigne P, et al. Autologous chondrocyte implantation: natural history of postimplantation periosteal hypertrophy and effects of repair-site debridement on outcome [J]. Arthroscopy, 2006, 22: 1318-1324
- [12] Haddo O, Mahroof S, Higgs D, et al. The use of chondrocyte membrane in autologous chondrocyte implantation [J]. Knee, 2004, 11(1): 51-55
- [13] Gooding CR, Bartlett W, Bentley G, et al. A prospective, randomised study comparing two techniques of autologous chondrocyte implantation for osteochondral defects in the knee: Periosteum covered versus type I/III collagen covered[J]. Knee, 2006, 13: 203-210
- [14] Marcacci M, Berruto M, Brocchetta D, et al. Articular cartilage engineering with Hyalograft C: 3-year clinical results [J]. Clin Orthop Relat Res, 2005, (435): 96-105
- [15] Browne JE, Anderson AF, Arciero R, et al. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects [J]. Clin Orthop Relat Res, 2005, (436): 237-245
- [16] Brittberg M, Peterson L, Sjogren-Jansson E, et al. Articular cartilage engineering with autologous chondrocyte transplantation, A review of recent developments[J]. J Bone Joint Surg Am, 2003, 85(3): 109-115
- [17] Zaslav K, Cole B, Brewster R, et al. A prospective study of autologous chondrocyte implantation in patients with failed prior treatment for articular cartilage defect of the knee: results of the Study of the Treatment of Articular Repair (STAR) clinical trial [J]. Am J Sports Med, 2009, 37(1): 42-55
- [18] Browne JE, Anderson AF, Arciero R, et al. Clinical outcome of autologous chondrocyte implantation at 5 years in US subjects [J]. Clin Orthop Relat Res, 2005: 237-245
- [19] Behrens P, Bitter T, Kurz B, et al. Matrix-associated autologous chondrocyte transplantation/implantation (MACT/MACI) 5-year followup[J]. Knee, 2006, 13: 194-202
- [20] 张仲文, 侯世科, 杨造成, 等. 基质诱导的自体软骨细胞移植术修复膝关节软骨缺损 10 例术后 2 年的随访 [J]. 中华关节外科杂志电子版, 2010, 4(6): 734-741
- Zhang Zhong-wen, Hou Shi-ke, Yang Zao-cheng, et al. Matrix-induced autologous chondrocytes implantation for cartilage repair of knee: a two-year follow-up in 10 patients [J]. Chin J Joint Surg(Electronic Edition), 2010, 4(6): 734-741

(上接第 2371 页)

- [17] David Brea, Miguel Blanco, Pedro Ramos-Cabrera, et al. Toll-like receptors 2 and 4 in ischemic stroke: outcome and therapeutic values[J]. Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism, 2011, 31: 1424-1431
- [18] Philberta Y. Leung, PhD; Susan L. Stevens, BS; Amy E. B. Packard, PhD et al Toll-Like Receptor 7 Preconditioning Induces Robust Neuroprotection Against Stroke by a Novel Type I Interferon-Mediated Mechanism[J]. Stroke, 2012, 43(5): 1383-1389
- [19] Susan L. Stevens, Thomas MP Ciesielski, Brenda J Marsh, et al. Toll-like receptor 9: a new target of ischemic preconditioning in the brain[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28: 1040-1047
- [20] Yan Kong, Yingying Le. Toll-like receptors in inflammation of the central nervous system[J]. International Immunopharmacology, 2011, 11(2): 1407-1414