

[DOI] 10.12016/j.issn.2096-1456.2021.02.010

· 综述 ·

Toll样受体在放化疗诱导的消化道黏膜炎中的作用

嵇灵¹, 王甲河¹, 王建涛², 王艳³

1. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床研究中心 四川大学华西口腔医院, 四川 成都(610041);
2. 生物治疗国家重点实验室 四川大学华西医院肺癌中心 四川大学华西医院放疗中心, 四川 成都(610041);
3. 口腔疾病研究国家重点实验室 国家口腔疾病临床研究中心 四川大学华西口腔医院儿童口腔科, 四川 成都(610041)

【摘要】 黏膜炎是肿瘤患者进行放化疗时常见的消化道并发症,包括口腔黏膜炎和胃肠道黏膜炎,临床表现为口腔溃疡、呕吐、腹泻和疼痛等症状,严重降低患者的生活质量,甚至影响抗癌治疗。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)是参与天然免疫的重要受体,通过介导微生物与宿主之间的作用参与放化疗诱导黏膜炎的发生发展。文本针对现有TLR与黏膜炎相关研究予以综述。文献复习结果表明,不同TLR在放化疗诱导的黏膜炎中作用不同:TLR2是放化疗诱导的黏膜炎发生中炎症级联反应的重要受体;TLR4的激活能增加胃肠道黏膜炎症反应以及导致口腔上皮溃疡形成;TLR5激动剂能够降低放疗诱导的黏膜炎损伤程度;拮抗或敲除TLR9可减轻放化疗诱导的胃肠道黏膜炎。然而,目前尚未有TLR相关激动剂或抑制剂应用于临床,未来需要更多的研究对不同TLR在黏膜炎中的作用进行探讨,为放化疗性黏膜炎的精准防治提供参考。

【关键词】 Toll样受体; 口腔黏膜炎; 胃肠道黏膜炎; 化疗; 放疗; Toll样受体2; Toll样受体4; Toll样受体5; Toll样受体9

【中图分类号】 R781.5 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 2096-1456(2021)02-0124-06

开放科学(资源服务)标识码(OSID)

【引用著录格式】 嵇灵,王甲河,王建涛,等. Toll样受体在放化疗诱导的消化道黏膜炎中的作用[J]. 口腔疾病防治, 2021, 29(2): 124-129. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2021.02.010.

The role of Toll-like receptors in chemoradiotherapy-induced gastrointestinal mucositis JI Ling¹, WANG Jiahe¹, WANG Jiantao², Wang Yan³. 1. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. State key Laboratory of Biotherapy & Department of Lung Cancer Center and Department of Radiation Oncology & West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. State Key Laboratory of Oral Diseases & National Clinical Research Center for Oral Diseases & Department of Pediatric Dentistry West China Hospital of Stomatology, Sichuan University, Chengdu 610041, China

Corresponding author: WANG Yan, Email: wangyan1458@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503644

【Abstract】 Mucositis is a common gastrointestinal complication in cancer patients undergoing chemoradiotherapy, including oral mucositis and gastrointestinal mucositis, with clinical manifestations of oral ulcers, vomiting, diarrhea and pain that seriously reduce the quality of life of patients and even affect anticancer therapy. Toll-like receptor (TLR) are important receptors involved in innate immunity and in the development of chemoradiation-induced mucositis by mediating the effect between microorganisms and the host. A comprehensive understanding of the role of TLR in mucositis is helpful to guide the prevention and treatment of mucositis. This paper reviews the available studies on TLR and mucosi-

【收稿日期】 2020-05-18; **【修回日期】** 2020-07-18

【基金项目】 国家自然科学基金项目(81600864);四川省卫计委基金普及项目(18PJ186)

【作者简介】 嵇灵,本科,Email: 417978541@qq.com

【通信作者】 王艳,主治医师,博士,Email: wangyan1458@scu.edu.cn, Tel: 86-28-85503644

tis. The results of the literature review indicate that different TLR have different roles in chemoradiation-induced mucositis: TLR2 is an important receptor in the inflammatory cascade of chemoradiation-induced mucositis; TLR4 activation can increase gastrointestinal mucosal inflammation and lead to oral epithelial ulceration; TLR5 agonists can reduce the degree of radiation-induced mucositis damage; and antagonizing or knocking out TLR9 can reduce chemoradiation-induced gastrointestinal mucositis. However, no TLR agonists or inhibitors have yet been applied in clinical practice, and additional studies are needed to explore the role of different TLR in mucositis in the future to provide a reference for the precise prevention and treatment of chemoradiation-induced mucositis.

【Key words】 Toll-like receptor (TLR); oral mucositis; gastrointestinal mucositis; chemotherapy; radiotherapy; TLR2; TLR4; TLR5; TLR9

J Prev Treat Stomatol Dis, 2021, 29(2): 124-129.

【Competing interests】 The authors declare no competing interests.

This study was supported by the grants from National Natural Science Foundation of China (No.81600864); Scientific Research Foundation of the Health Planning Committee of Sichuan (No.18PJ186).

放化疗诱导的黏膜炎是一种复杂的多因素疾病,在肿瘤放化疗过程中十分常见,临床表现为口腔溃疡、呕吐、腹泻和疼痛等症状,影响正常抗肿瘤治疗,近年来对其研究越来越多^[1-2]。Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)是参与天然免疫的一类重要蛋白质分子,可识别内源性相关分子或病原微生物,激活机体产生免疫应答,从而防止病原体入侵、组织损伤或癌症的发生^[3]。近年大量研究发现,微生物在放化疗诱导的黏膜炎中具有重要作用,TLR作为介导微生物与宿主之间相互作用的关键受体,在放化疗诱导的黏膜炎中的作用逐渐被阐释。

1 放化疗诱导的黏膜炎

放化疗诱导的黏膜炎包括口腔黏膜炎(oral mucositis, OM)和胃肠道黏膜炎(gastrointestinal mucositis, GM)。胃肠道黏膜炎可累及整个消化道,其临床表现为腹泻、呕吐、腹痛等。胃肠道组织学改变包括黏膜萎缩、肠壁纤维化和血管硬化^[1]。研究报道,接受放化疗的患者中,约一半患者会发生胃肠道黏膜炎^[4]。口腔黏膜炎表现为口腔黏膜溃疡、红斑、疼痛,进食障碍等^[5],组织学改变表现为上皮厚度和基底细胞层细胞减少或出现溃疡^[6],有15%~40%接受放化疗的患者会出现口腔黏膜炎^[7]。黏膜炎的发病机制尚未完全阐明。Sonis^[8]提出黏膜炎涉及黏膜下层和黏膜层细胞的相互作用,并将黏膜炎的炎症反应发展过程划分为5个阶段:①起始阶段,放化疗引起活性氧自由基(reactive oxygen species, ROS)的生成,ROS诱导细胞核因子 κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)的表达;

②初期反应阶段,NF- κ B激活组织破坏相关细胞因子的编码基因,信号分子表达,导致黏膜炎症反应和细胞凋亡;③信号放大阶段,信号分子相互作用将炎症反应放大;④溃疡阶段,细胞凋亡坏死,黏膜出现溃疡,引起菌群移位;⑤愈合阶段,细胞增生,自发性愈合。

近年来,微生物在黏膜炎中的作用被重视,TLR是介导微生物与宿主相互作用的关键受体^[9]。健康的胃肠道内,微生物群落与宿主之间存在互利关系,而化疗药物会降低微生物的多样性,令机会致病菌过度繁殖,引起微生态失衡,导致肠黏膜炎症反应。部分肠道菌群与TLR结合后,使受体活化,通过一系列反应激活NF- κ B,促进炎症发展。菌群先后被TLR识别、加工,转运至细胞内,激活NOD样受体(nucleotide binding oligomerization domain like receptors, NLR)来调节下游信号,产生炎症因子,炎症因子进而正反馈调节TLR介导的炎症反应^[10]。Hong等^[11]研究表明,口腔黏膜炎病变严重程度与口腔微生物群失调的程度有关^[10]。口腔中存在大量微生物,而先前研究已经证明化疗后肠道中细菌组成发生了变化^[12],这表明紊乱的口腔微生物群可通过TLR和NLR参与化疗所致黏膜炎的炎症过程^[13]。

2 TLR与黏膜炎

TLR是一种模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),能够识别由细菌等携带的病原体相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)^[3]。TLR可对多种微生物和细胞损伤导致的内源性分子模式产生应答,招募不同的

接头蛋白,触发一系列信号级联反应,从而对入侵的病原体、组织损伤或癌症产生有效防御机制,包括产生促炎因子^[14]。目前研究证明,信号级联放大途径中,主要存在着髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)依赖途径和 MyD88 非依赖途径。TLR 也能够激活细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)和 c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)信号转导上游的丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号转导通路等^[15]。TLR 不仅在免疫效应细胞中广泛表达,也在许多非免疫细胞中表达。TLR 家族目前在哺乳动物中有超过 11 个已知成员。TLR2、TLR4、TLR5、TLR9 已被证实可通过对 NF- κ B 的调节,在胃肠道上皮稳态维持中起着重要作用^[16-17]。放化疗过程中肠道微生物的组成和代谢功能以及肠黏膜的天然免疫反应发生显著改变,通过 TLR 共生介导的先天性免疫信号造成了胃肠道中化疗诱导的黏膜损伤。而在口腔中,TLR 的表达对维持口腔上皮组织稳态至关重要。在口腔上皮细胞中,可检测到 10 个 TLR 的 mRNA^[18]。目前与黏膜炎相关的 TLR 研究较多的为 TLR2、TLR4、TLR5、TLR9。

2.1 TLR2

TLR2 主要表达于细胞表面,能与其他 Toll 样受体组成异源二聚体,识别多种病原体相关的分子模式^[19]。研究发现 TLR2 可通过激活多药耐药性蛋白/多药耐药基因 P-糖蛋白(ATP-binding cassette subfamily B member 1/Multi Drug Resistance P-glycoprotein, ABCB1/MDR1 P-gp)来保护肠黏膜屏障,ABCB1/MDR1 P-gp 是一种 ATP 依赖的外排转运泵,可防止异物在细胞内积累,减少化疗过程中产生的有害物质。目前有研究揭示了 TLR2 的基因缺失有可能阻碍化疗诱导的胃肠道黏膜炎发生发展。Wong 等^[20]研究表明,接头蛋白 MyD88 在肠黏膜炎的发病机制中起着有害作用,并可能被 TLR2 激活。通过组织损伤、中性粒细胞浸润和炎症介质表达等多个参数的衰减检测可得知,MyD88、TLR2 基因缺失阻止了化疗药物伊立替康引起的肠黏膜炎的进展^[20]。此外, Frank 等^[21]通过 TLR 信号调节化疗诱导的小肠损伤发现,近端空肠发生严重化疗诱导的肠黏膜炎,伴有 ABCB1/MDR1 P-gp 表达下降。在野生型小鼠和人化疗诱导的肠黏膜炎临床前模型的实验中,证实 TLR2 活化可限制毒性反应并维持 ABCB1/MDR1 p-gp 的组装,提出靶

向 TLR2 可能代表化疗诱导的肠黏膜炎的一种新治疗方法^[21]。因此,TLR2 作为潜在的治疗靶点,可通过对其调节,使抗癌药的相关毒性最小化,优化癌症治疗剂量和改善放化疗诱导的胃肠道黏膜炎的临床结局^[22]。

放化疗诱导的口腔黏膜炎启动期的特征是放化疗引起的 DNA 直接损伤^[23],其中, Toll 样受体信号通路被认为是主要损伤反应期最重要的信号通路之一。而 TLR2 在牙龈上皮基底层中高度表达,病原体可在黏膜上皮基底层识别 TLR2,促进 TLR 依赖性炎症反应发生^[18]。TLR2 能与其他 TLR 形成功能性复合体活化后,通过信号通路 MyD88 诱导激活 NF- κ B。化疗后 NF- κ B 在人口腔黏膜中表达增加^[24],这可能与化疗后口腔黏膜炎的发生相关。NF- κ B 是一种通过 TLR 信号通路激活的关键下游转录因子,激活后转移至细胞核内与靶基因结合,转录诱导白细胞介素-1b(interleukin-1b, IL-1b)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-8(interleukin-8, IL-8)等多种炎症因子的产生^[25]。目前有关 TLR2 与放化疗诱导的口腔黏膜炎方面的研究相对较少,未来仍需更多相关研究阐明 TLR2 与口腔黏膜炎之间的关系。

2.2 TLR4

TLR4 是脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)识别的主要受体,需要辅助受体[髓样分化蛋白 2(myeloid differentiation protein 2, MD2)、白细胞分化抗原 14(cluster of Differentiation, CD14)和 LPS 结合蛋白]作为共同受体来识别其配体。最近研究已确定肠细胞和辅助性 T 细胞也表达 TLR4,并对肠细胞功能具有重要影响^[17,26]。目前研究发现 TLR4 的激活涉及 NF- κ B 和 IL-6 的炎症级联反应启动,而 TLR4 的过度激活会加速炎性细胞因子的生成,通过增加炎症反应导致组织损伤,而这正是放化疗诱导的胃肠道黏膜炎基础。另一方面,化疗导致的细胞组织损伤可能通过增加损伤模式相关分子(damage associated molecular patterns, DAMPs)释放和产生促炎性细胞因子,介导 TLR4 上调。与 TLR2 相反,TLR4 在化疗药物的激活下,加重肠黏膜的炎性毒性应激^[27]。LPS 可通过环氧化酶-2(cyclooxygenase-2, COX-2)合成前列腺素 E2(prostaglandin E2, PGE2),在小鼠肠道中具有辐射保护作用^[10]。而上皮细胞的 TLR4 与 LPS 结合后,细菌激活 NF- κ B 信号通路,随后令促炎性细胞因子分泌^[28]。TLR4 有信号传导异常或缺陷可能,促进肠道细菌

侵袭肠黏膜。LPS全身给药诱导的实验性急性内毒素血症可加重甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)诱导的小鼠肠黏膜炎^[29]。MTX可提高小肠肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor alpha, TNF- α)、白细胞介素-1 β (interleukin-1, IL-1 β)、巨噬细胞炎性蛋白2(macrophage inflammatory protein-2, MIP-2)的mRNA水平^[30]。暴露于化疗药物MTX后,炎症小肠黏膜中TLR4的基因表达显著上调^[10]。据此前临床研究,小鼠TLR4基因敲除可防止发生严重的化疗诱导的胃肠道黏膜炎。而TLR4基因敲除小鼠完全缺乏IL-6反应,IL-6可能是预防或减轻化疗引起的胃肠道黏膜炎的治疗靶点^[31]。研究表明,TLR4能够通过蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)调节紧密连接蛋白。PKC能通过紧密连接调节影响肠道上皮和内皮屏障,其信号可能是化疗诱导的黏膜炎发病机制中的关键步骤^[17]。Wardill等^[32]研究证实了TLR4/PKC信号转导和紧密连接在化疗诱导的肠道毒性中的交互作用。因此,破坏TLR4和PKC的相互作用可能成为化疗诱导的胃肠道黏膜炎治疗的潜在靶点^[32]。此外,基于TLR4与胃肠道黏膜道黏膜炎间的联系,有研究指出,布氏酵母CNCM I-745(S.B)(用于治疗胃肠道疾病的益生菌酵母)对于化疗引起的肠黏膜炎中被激活的TLR/MyD88/NF- κ B/MAPKB通路有调节作用^[33]。因此,TLR4可能成为放化疗诱导的胃肠道黏膜炎临床治疗的重要靶点。

TLR4在口腔黏膜上皮细胞中也有表达^[18],但目前缺乏相关研究揭示TLR4在口腔黏膜炎中的作用。研究发现TLR4与复发性阿弗他溃疡的发生发展密切相关,研究提示TLR4可能成为治疗口腔炎中溃疡的治疗靶点^[34],这些研究结果对口腔黏膜炎有一定提示意义。TLR4信号通路可刺激宿主细胞产生TNF- α 等促炎细胞因子^[25],导致黏膜上皮的基底层受损,产生溃疡且范围贯穿整个口腔上皮^[23]。TLR4与抗原呈递细胞的相互作用能导致共刺激分子上调,如抗原呈递细胞上的CD40、CD80和CD86等,这可能会令黏膜上皮炎症加剧^[34]。未来仍需更多相关研究阐释TLR4与口腔黏膜炎之间的关系。

2.3 TLR5

TLR5主要表达于细胞表面。细菌的鞭毛蛋白能够被TLR5所识别,TLR5随之激活固有免疫,诱导下游一系列细胞因子的释放^[19]。Burdelya等^[35]发现,一种细菌鞭毛衍生物CBLB502可作为TLR5

的配体和激动剂,主要通过正常组织或肿瘤中的TLR5信号通路介导激活下游信号通路。小鼠经过不同剂量的放射治疗,实验组提前30 min皮下注射CBLB502,通过观察实验组和对照组的小鼠体重和小鼠黏膜组织的病理形态,结果表明CBLB502可显著降低小鼠口腔黏膜炎的严重程度,加速黏膜组织恢复;并且在某些放疗剂量下,CBLB502可降低单次放疗后辐射诱导小鼠的体重减轻程度,提示CBLB502同时具有支持治疗(放疗辅助)和抗癌药物的特性^[35]。Li等^[36]在体外研究发现,CBLB502还具有清除自由基的活性。因此,TLR5激动剂可以潜在提高癌症放疗的治疗指数,并作为辐射紧急情况下的生物保护剂^[37]。

2.4 TLR9

TLR9主要表达于肠上皮细胞和固有层的免疫细胞,是识别细菌来源的非甲基化的胞嘧啶-磷酸-鸟嘌呤基序(CpG DNA)等PAMPs的受体,在固有免疫和适应性免疫中发挥着重要作用^[38-39]。化疗后,TLR9更易识别部分肠道菌群,进而发出下游信号,产生促炎介质,介导胃肠道黏膜炎发生。阿霉素是一种用于抗肿瘤治疗的抗生素,在临床治疗过程中易诱导发生肠道损伤,而TLR9拮抗剂ODN2088能阻断TLR9信号转导,可显著减少阿霉素诱导的肠道损伤。有研究对此提出了一种限制阿霉素诱导的肠道炎症的新治疗策略^[40]。TLR9拮抗剂能够降低抗肿瘤药物治疗所导致的肠道损伤。目前有研究还发现TLR9受体的基因缺失能提高动物的存活率,可减少肠道损伤、菌血症发生,并降低了炎症标志物的表达,如NF- κ B、IL-1、IL-18和COX-2^[22]。然而在特定化疗药物治疗的情况下,TLR9受体基因可能会起到一定保护作用。Wong等^[20]研究表明,相比MyD88基因敲除小鼠和TLR2基因敲除小鼠,注射化疗药物伊立替康(Camptosar-11, CPT-11)的TLR9基因敲除小鼠生存率降低,腹泻发生率和IL-18表达增加;已知化疗药物CPT-11引起的晚期腹泻是由类花生酸和IL-18介导,而在该研究中,TLR9基因缺失导致COX-2的低表达,提示CPT-11注射的TLR9基因敲除小鼠腹泻主要是由类花生酸引起的,而TLR9信号通路及其级联反应可能会阻滞类花生酸的作用,表明MyD88介导的TLR9信号通路对胃肠道黏膜具有保护作用^[20]。综上所述,TLR9在放化疗诱导的胃肠道黏膜炎中主要起到介导黏膜炎发生的作用。

3 小 结

消化道黏膜炎是抗肿瘤治疗中最严重的不良反应之一,不仅对肿瘤患者的身心健康带来严重危害,还对患者的抗肿瘤治疗有着消极影响。TLR及其信号通路在抗肿瘤治疗引起的消化道黏膜炎的发生、进展中起到重要的作用。阐释不同TLR在放化疗诱导黏膜炎中的作用机制,有可能成为研发这一疾病新疗法的突破点。目前研究发现,不同TLR在微生物参与黏膜炎症反应过程中的作用不同,具体的分子学效应和组织学表征可能受组织器官特异性、外界干预措施(X射线、不同化疗药物)和激活信号类型等多因素干扰。提示将来需要更多研究来揭示不同TLR在放化疗诱导黏膜炎中的作用及其机制。

【Author contributions】 Ji L, Wang JH collected the references and wrote the article. Wang JT revised the article. Wang Y selected the topic and guided the writing of the article. All authors read and approved the final manuscript as submitted.

参考文献

- [1] Thomsen M, Vitetta L. Adjunctive treatments for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced mucositis[J]. *Integr Cancer Ther*, 2018, 17(4): 1027 - 1047. doi: 10.1177/1534735418794885.
- [2] 邹晓龙, 陈媛, 王艳, 等. 放化疗性口腔黏膜炎动物模型研究进展[J]. *口腔疾病防治*, 2020, 28(5): 322 - 326. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2020.05.010.
Zou XL, Chen Y, Wang Y, et al. Research progress on animal models of oral mucositis caused by radiotherapy and chemotherapy[J]. *J Prev Treat Stomatol Dis*, 2020, 28(5): 322-326. doi:10.12016/j.issn.2096-1456.2020.05.010.
- [3] McCall KD, Muccioli M, Benencia F. Toll-like receptors signaling in the tumor microenvironment[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1223: 81-97. doi: 10.1007/978-3-030-35582-1_5.
- [4] Arikapudi S, Rashid S, Al Almomani LA, et al. Serum bovine immunoglobulin for chemotherapy-induced gastrointestinal mucositis [J]. *Am J Hosp Palliat Care*, 2018, 35(5): 814-817. doi: 10.1177/1049909117735831.
- [5] Cinausero M, Aprile G, Ermacora P, et al. New frontiers in the pathobiology and treatment of cancer regimen-related mucosal injury [J]. *Front Pharmacol*, 2017, 8: 354. doi:10.3389/fphar.2017.00354.
- [6] Sobue T, Bertolini M, Thompson A, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis and associated infections in a novel organotypic model [J]. *Mol Oral Microbiol*, 2018, 33(3): 212-223. doi: 10.1111/omi.12214.
- [7] Daugėlaitė G, Užkuraitytė K, Jagelavičienė E, et al. Prevention and treatment of chemotherapy and radiotherapy induced oral mucositis [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2019, 55(2): 25. doi: 10.3390/medicina55020025.
- [8] Sonis ST. Oral mucositis [J]. *Anticancer Drugs*, 2011, 22(7): 607-612. doi: 10.1097/CAD.0b013e3283462086.
- [9] Vasconcelos RM, Sanfilippo N, Paster BJ, et al. Host-microbiome cross-talk in oral mucositis [J]. *J Den Res*, 2016, 95(7): 725-733. doi: 10.1177/0022034516641890.
- [10] Cario E. Toll-like receptors in the pathogenesis of chemotherapy-induced gastrointestinal toxicity [J]. *Curr Opin Support Palliat Care*, 2016, 10(2): 157-164. doi: 10.1097/SPC.0000000000000202.
- [11] Hong BY, Sobue T, Choquette L, et al. Chemotherapy-induced oral mucositis is associated with detrimental bacterial dysbiosis [J]. *Microbiome*, 2019, 7(1): 66. doi: 10.1186/s40168-019-0679-5.
- [12] Montassier E, Gastinne T, Vangay P, et al. Chemotherapy-driven dysbiosis in the intestinal microbiome [J]. *Aliment Pharmacol Ther*, 2015, 42(5): 515-528. doi: 10.1111/apt.13302.
- [13] Wang Y, Zhou X, Xu X, et al. Oral microbiota: an overlooked etiology for chemotherapy-induced oral mucositis? [J]. *J Formos Med Assoc*, 2015, 114(4): 297-299. doi: 10.1016/j.jfma.2013.10.014.
- [14] Li Y, Deng SL, Lian ZX, et al. Roles of toll-like receptors in nitro-oxidative stress in mammals [J]. *Cells*, 2019, 8(6): 576. doi: 10.3390/cells8060576.
- [15] Anthoney N, Foldi I, Hidalgo A. Toll and toll-like receptor signaling in development [J]. *Development*, 2018, 145(9): dev156018. doi: 10.1242/dev.156018.
- [16] Frosali S, Pagliari D, Gambassi G, et al. How the intricate interaction among toll-like receptors, microbiota, and intestinal immunity can influence gastrointestinal pathology [J]. *J Immunol Res*, 2015, 2015: 489821. doi: 10.1155/2015/489821.
- [17] Hug H, Mohajeri G, La Fata G, et al. Toll-like receptors: regulators of the immune response in the human gut [J]. *Nutrients*, 2018, 10(2): 203. doi: 10.3390/nu10020203.
- [18] Groeger S, Meyle J. Oral mucosal epithelial cells [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 208. doi: 10.3389/fimmu.2019.00208.
- [19] Chang CW, Lee HC, Li LH, et al. Fecal microbiota transplantation prevents intestinal injury, upregulation of toll-like receptors, and 5-fluorouracil/oxaliplatin-induced toxicity in colorectal cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 386. doi: 10.3390/ijms21020386.
- [20] Wong DV, Lima-Júnior RC, Carvalho CB, et al. The adaptor protein Myd88 is a key signaling molecule in the pathogenesis of irinotecan-induced intestinal mucositis [J]. *PLoS One*, 2015, 10(10): e0139985. doi: 10.1371/journal.pone.0139985.
- [21] Frank M, Hennenberg EM, Eyking A, et al. TLR signaling modulates side effects of anticancer therapy in the small intestine [J]. *J Immunol*, 2015, 194(4): 1983 - 1995. doi: 10.4049/jimmunol.1402481.
- [22] Ribeiro RA, Wanderly CW, Wong DV, et al. Irinotecan- and 5-fluorouracil-induced intestinal mucositis: insights into pathogenesis and therapeutic perspectives [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2016, 78(5): 881-893. doi: 10.1007/s00280-016-3139-y.
- [23] Villa A, Sonis ST. Pharmacotherapy for the management of cancer regimen-related oral mucositis [J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2016, 17(13): 1801-1807. doi: 10.1080/14656566.2016.1217993.

- [24] Frings K, Gruber S, Kuess P, et al. Modulation of radiation - induced oral mucositis by thalidomide: Preclinical studies [J]. *Strahlenther Onkol*, 2016, 192(8): 561-568. doi: 10.1007/s00066-016-0989-5.
- [25] Stringer AM, Logan RM. The role of oral flora in the development of chemotherapy - induced oral mucositis [J]. *J Oral Pathol Med*, 2015, 44(2): 81-87. doi: 10.1111/jop.12152.
- [26] Spanou E, Kalisperati P, Pateras IS, et al. Genetic variability as a regulator of TLR4 and NOD signaling in response to bacterial driven DNA Damage Response (DDR) and inflammation: focus on the Gastrointestinal (GI) tract [J]. *Front Genet*, 2017, 8: 65. doi: 10.3389/fgene.2017.00065.
- [27] Fakiha K, Collier JK, Logan RM, et al. Amitriptyline prevents CPT-11-induced early-onset diarrhea and colonic apoptosis without reducing overall gastrointestinal damage in a rat model of mucositis [J]. *Support Care Cancer*, 2019, 27(6): 2313-2320. doi: 10.1007/s00520-018-4511-8.
- [28] Zhang Y, Zhang B, Dong L, et al. Potential of Omega-3 polyunsaturated fatty acids in managing chemotherapy- or radiotherapy-related intestinal microbial dysbiosis [J]. *Adv Nutr*, 2019, 10(1): 133-147. doi: 10.1093/advances/nmy076.
- [29] Sukhotnik I, Rioburt A, Pollak Y, et al. Wnt/beta-catenin signaling cascade down-regulation following massive small bowel resection in a rat [J]. *Pediatr Surg Int*, 2014, 30(2): 173 - 180. doi: 10.1007/s00383-013-3447-9.
- [30] Natarajan K, Abraham P, Kota R, et al. NF-kappaB-iNOS-COX2-TNF alpha inflammatory signaling pathway plays an important role in methotrexate induced small intestinal injury in rats [J]. *Food Chem Toxicol*, 2018, 118: 766 - 783. doi: 10.1016/j.fct.2018.06.040.
- [31] Khan S, Wardill HR, Bowen JM. Role of toll - like receptor 4 (TLR4)-mediated interleukin-6 (IL-6) production in chemotherapy-induced mucositis [J]. *Cancer Chemother Pharmacol*, 2018, 82(1): 31-37. doi: 10.1007/s00280-018-3605-9.
- [32] Wardill HR, Gibson RJ, Logan RM, et al. TLR4/PKC - mediated tight junction modulation: a clinical marker of chemotherapy - induced gut toxicity? [J]. *Int J Cancer*, 2014, 135(11): 2483 - 2492. doi: 10.1002/ijc.28656.
- [33] Justino PFC, Franco AX, Pontier-Bres R, et al. Modulation of 5-fluorouracil activation of toll-like/MyD88/NF-kappaB/MAPK pathway by *Saccharomyces boulardii* CNCM I-745 probiotic [J]. *Cytokine*, 2020, 125: 154791. doi:10.1016/j.cyto.2019.154791.
- [34] Karasneh J, Bani-Hani M, Alkhateeb A, et al. TLR2, TLR4 and CD86 gene polymorphisms in recurrent aphthous stomatitis [J]. *J Oral Pathol Med*, 2015, 44(10): 857-863. doi: 10.1111/jop.12298.
- [35] Burdelya LG, Gleiberman AS, Toshkov I, et al. Toll-like receptor 5 agonist protects mice from dermatitis and oral mucositis caused by local radiation: implications for head-and-neck cancer radiotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 83(1): 228-234. doi: 10.1016/j.ijrobp.2011.05.055.
- [36] Li W, Ge C, Yang L, et al. CBLB502, an agonist of Toll-like receptor 5, has antioxidant and scavenging free radicals activities in vitro [J]. *Int J Biol Macromol*, 2016, 82: 97 - 103. doi: 10.1016/j.ijbiomac.2015.10.033.
- [37] Burdelya LG, Krivokrysenko VI, Tallant TC, et al. An agonist of toll-like receptor 5 has radioprotective activity in mouse and primate models [J]. *Science*, 2008, 320(5873): 226-230. doi: 10.1126/science.1154986.
- [38] Varga MG, Piazzuelo MB, Romero-Gallo J, et al. TLR9 activation suppresses inflammation in response to *Helicobacter pylori* infection [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2016, 311(5): G852-G858. doi: 10.1152/ajpgi.00175.2016.
- [39] Dragasevic S, Stankovic B, Sokic-Milutinovic A, et al. Importance of TLR9-IL23-IL17 axis in inflammatory bowel disease development: gene expression profiling study [J]. *Clin Immunol*, 2018, 197: 86-95. doi: 10.1016/j.clim.2018.09.001.
- [40] Kaczmarek A, Brinkman BM, Heyndrickx L, et al. Severity of doxorubicin-induced small intestinal mucositis is regulated by the TLR-2 and TLR-9 pathways [J]. *J Pathol*, 2012, 226(4): 598-608. doi: 10.1002/path.3009.

(编辑 罗燕鸿)



官网



公众号