

固有免疫细胞对结核分枝杆菌的免疫识别

吴小娥 陈晶 宋淑霞

【摘要】 由结核分枝杆菌感染引起的肺结核已成为非常重要的健康问题,全球每年因结核病死亡的患者超过 200 万例。机体的固有免疫在抵抗结核分枝杆菌感染过程中发挥了重要作用。多种模式识别受体参与了固有免疫细胞对结核分枝杆菌的识别,包括 Toll 样受体(TLR)、C-型凝集素受体及核苷酸结合寡聚化结构域(NOD)样受体。在 Toll 样受体中,TLR2、TLR4 及 TLR9 及其接头分子髓样分化因子(MyD88)在启动针对结核分枝杆菌感染的免疫应答方面发挥了主要作用。另外,其他的模式识别受体,如 NOD2、树突状细胞相关性 C 型植物血凝素-1(Dectin-1)、甘露糖受体及树突状细胞表面特异性 C 型凝集素-细胞间黏附分子 3 结合非整合素分子(DC-SIGN)也参与对结核分枝杆菌的识别。流行病学研究发现,模式识别受体基因突变影响机体对结核分枝杆菌感染的易感性。因此,深入研究模式识别受体对结核分枝杆菌的识别特点及基因多态性分布特征,对加深了解结核分枝杆菌致病特点、设计新型抗结核的免疫制剂可提供理论支持。

【关键词】 受体, 模式识别; 结核分枝杆菌; 免疫, 细胞

Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis* WU Xiao-e*, CHEN Jing, SONG Shu-xia. * The Second Ward of Cadre Ward, General Hospital of Chinese People Armed Police Forces, Beijing 100039, China
Corresponding author: SONG Shu-xia, Email: prosongsx@aliyun.com

【Abstract】 Tuberculosis (TB), caused by *Mycobacterium tuberculosis* (Mtb), is a major health problem, with over 2 million deaths each year in the world. Innate immunity plays an important role in the host defense against Mtb. Several classes of pattern recognition receptors (PPRs) expressed on innate immune cells are involved in the recognition of Mtb, including Toll-like receptors (TLRs), C-type lectin receptors (CLRs), and NOD-like receptors (NLRs). Among the TLR family, TLR2, TLR4, and TLR9 and their adaptor molecule MyD88 play a leading role in the initiation of the immune response against tuberculosis. In addition to TLRs, other PPRs such as NOD2, Dectin-1, Mannose receptor, and DC-SIGN are also involved in the recognition of Mtb. Human epidemiological studies reveal that genetic variation in genes encoding for PPRs influences disease susceptibility. Therefore, to explore in depth on the recognition characteristics of PPRs and the distribution of gene polymorphism, does not only lead to a better understanding of the pathogenesis of tuberculosis but also may contribute to the design of novel immunotherapeutic strategies.

【Key words】 Receptors, pattern recognition; *Mycobacterium tuberculosis*; Immunity, cellular

肺结核是一个主要的公共卫生难题,每年新增患者约 1000 万例,导致约 200 万例死亡。但是在估算的最初感染了 Mtb 的 200 万例患者中,仅有 5%~10% 的患者发展为有症状的结核病^[1]。

为何有些人感染 Mtb 后可发展成活动性结核病,而其他人却没有,目前虽尚不完全了解,但参与固有免疫的相关基因变异在肺结核易感性中起着重要作用。机体对 Mtb 免疫应答的第一步是识别分枝杆菌,其后是启动适应性免疫应

答。笔者重点介绍机体固有免疫细胞对 Mtb 的识别,同时注重固有免疫细胞识别 Mtb 后细胞内信号在识别 Mtb 中的作用及机制。最后,讨论相关免疫分子基因变异在结核病的易感性中所起的作用。

天然免疫应答的启动由固有免疫细胞模式识别受体 (PPRs) 对 Mtb 的病原体相关模式分子 (PAMPs) 的识别开始^[2]。Mtb 细胞壁的成分是免疫细胞对其识别的基础。

对 Mtb 识别的实验研究

宿主免疫细胞对 Mtb 的识别作用是复杂的,尽管已经做了广泛的研究,但仍未完全阐明其机理。

一、Toll 样受体 (TLRs)

TLRs 是哺乳动物中由胞浆内模式识别受体 (pattern recognition receptors, PRRs) 家族中 13 个组成成员之一。TLRs 是在细胞膜的表面或者在主要免疫细胞包括巨噬细胞和树突状细胞 (DCs) 的胞吞小泡的膜上表达。尽管 Mtb

doi:10.3969/j.issn.1000-6621.2015.02.014

基金项目:河北省科技支撑计划项目(13277764D)

作者单位:100039 北京,武警总医院干部病房二科(吴小娥);武警北京市总队第二医院骨科(陈晶);河北医科大学免疫学教研室(宋淑霞)

通信作者:宋淑霞, Email: prosongsx@aliyun.com

被 TLRs 识别可导致吞噬细胞的激活,但 TLRs 与 Mtb 结合后并不会马上引起吞噬细胞对 Mtb 的摄取。在 TLRs 识别了特异性分枝杆菌结构后,信号通道被触发,其中接头分子髓样分化因子(myeloid differentiation factor 88, MyD88)起着重要的作用^[3]。随后,在信号级联中招募白介素-1 受体相关激酶(IL-1 receptor associated kinase, IRAK)、肿瘤坏死因子受体相关因子 6(TNF receptor-associated factor 6, TRAF6)、转化生长因子 β 激活性激酶(TGF β -activated kinase 1, TAK1)和丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinases, MAPKs),导致转录因子[如核因子- κ B(nuclear factor kappa B, NF- κ B)]的核转运^[4]。其将引起参与激活天然宿主防御的基因的转录、主要是前炎性细胞因子,如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-12 以及一氧化氮^[5]。

有关 TLRs 在宿主防御分枝杆菌感染中的作用,有人提出多个 TLRs 的缺失对于揭示这些抗分枝杆菌防御受体所起的作用是有必要的。实际上,TLR2 和 TLR9 双重敲除的小鼠与 2 个单独 TLR 敲除的小鼠相比,前者不仅 IL-12 和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)的产生更少,并且这些小鼠即使是在感染了较低接种量的 Mtb 时也会较早被感染发病^[6]。

二、核苷酸结合寡聚化结构域(nucleotide-binding oligomerization domain, NOD)样受体(NOD-like receptors, NLRs)

NLRs 蛋白与植物抗病因子 R 蛋白和凋亡蛋白酶激活因子 1(apoptosis protease-activating factor-1, Apaf1)家族高度同源,由超过 20 个具有保守结构的成员组成。该分子的核心是由核苷酸结合结构域形成的,叫做 NACHT [NAIP(neuronal apoptosis inhibitor protein)、C II TA[major histocompatibility complex(MHC, 主要组织相容性复合体) class II transcription activator]、HET-E (incompatibility locus protein from *Podospira anserina*, 来自于柄孢霉的不相容位点蛋白)、和 TP-1(telomerase-associated protein, 端粒酶相关蛋白)]^[7]或 NOD。C 端部分由一系列富含亮氨酸的重复区组成,可以识别病原体的病原相关分子模式(pathogen-associated molecular patterns, PAMPs)和启动该分子的激活。分子的 N 段部分含有一个半胱氨酸酶活化募集结构域(caspase-activating and recruitment domain, CARD)(效应结构域),主要参与蛋白间的相互作用^[8]。含 CARD 的 NLRs 如 NOD1 和 NOD2 被认为可以形成低聚物,然后经 CARD-CARD 相互作用招募受体相互作用蛋白 2(receptor interacting protein 2, RIP2),其可以通过 CARD-CARD 相互作用导致 NF- κ B 的募集^[9]。

三、C 型凝集素

C 型凝集素是一个参与病原体多聚糖结构识别的 PRRs 家族。甘露糖受体(mannose receptor, MR; CD206)由 8 个连接的碳水化合物识别结构域和一个富含半胱氨酸的结构域组成。MR 在肺泡巨噬细胞中高度表达^[10]。分枝杆菌通过 MR 刺激导致抗炎性细胞因子 IL-4 和 IL-13 的产生,抑制

IL-12 的产生,且损伤氧化反应^[11-12]。Mtb 的脂阿拉伯甘露糖(lipoarabinomannan, MAN-LAM)和其他 Mtb 细胞壁的主要成分,如磷脂酰肌醇(phosphatidylinositol mannosides, PIMs)是分枝杆菌上可被肺泡巨噬细胞 MR 识别的天然配体。此外,将 Mtb 结合到 MR 上可诱导吞噬作用,但是却限制了吞噬小体-溶酶体的融合^[13-15]。

Mtb 菌株间的甘露糖基化水平的差异同样有助于识别 C 型凝集素。Torrelles 等^[16]的实验显示,Mtb 菌株间毒力的差异可能跟细胞壁上 Man-LAM 的表达有关。毒性 Mtb 菌株表面甘露糖基化更少,不能通过 MR 进行吞噬作用,但可依赖补体受体 3(complement receptor 3, CR3)调理作用进行对病原菌的识别和吞噬作用。这些菌株具有更多的显示其毒力的其他细胞膜成分(如磷酸化糖脂和三酰基甘油)^[17-18]。这些细胞成分调节对细胞因子的反应,并使其在细胞内快速生长并造成显著的组织损伤^[19-20]。相反,大量糖基化的 Mtb 菌株,如实验室菌株 H37Rv,利用 MR 受体侵入巨噬细胞,使其在巨噬细胞内快速增殖,并产生抗炎性细胞因子,Mtb 借此逃避宿主的免疫攻击,并在巨噬细胞内持续存活,随后进入休眠状态^[21],因此,此类型的识别可能导致潜伏感染^[16]。分枝杆菌并非都如此,如完全缺乏表面甘露糖的突变的牛分枝杆菌菌株,产生的细胞因子与非突变菌株没有区别^[22]。

四、树突状细胞表面特异性 C 型凝集素-细胞间黏附分子 3 结合非整合素分子(DC-SIGN; CD209)

DC-SIGN(CD209)在 Mtb-DC 相互作用中起着重要的作用。该受体主要在树突状细胞(dendritic cell, DCs)上表达并主要作为 PRR 和黏附受体,并参与 DC 的迁移和 DC-T 细胞相互作用^[23-24]。DC-SIGN 的碳水化合物识别结构域可识别 Man-LAM 和脂质甘露聚糖,Man-LAM 的量可以决定结合强度^[12]。最近有学者认为 α -葡聚糖(一种主导的荚膜多糖)也是 DC-SIGN 的配体^[25]。分枝杆菌通过 DC-SIGN 感染 DC 后,一方面促进 DC 的成熟;另一方面,诱导 IL-10 的产生^[12]。近期研究表明,DC-SIGN 经 Raf-1 诱导 NF- κ B 亚单位 p65 的乙酰化而发挥其免疫抑制效应,但该效应仅发生在 TLR 刺激时才会发生^[26]。

五、树突状细胞相关性 C 型植物血凝素-1(dendritic cell-associated C-type lectin-1, Dectin-1)

Dectin-1 是一种具有细胞外碳水化合物识别结构域和细胞内免疫受体酪氨酸活化基序(immunoreceptor tyrosine-based activation motif, ITAM)结构域的受体。该受体主要在巨噬细胞、DCs、中性粒细胞和 T 细胞上表达。Dectin-1 主要识别出现在真菌病原中的 β -葡聚糖,但是有人认为其在 Mtb 识别中同样起着重要的作用。尽管 Mtb 的一些菌株在细胞表面表达 α -葡聚糖^[27]作为 Dectin-1 的配体,但 Dectin-1 识别的确切 PAMP 尚不清楚。当小鼠骨髓的巨噬细胞感染有毒力或者无毒力的分枝杆菌后,可以不依赖 Dectin-1 方式或者 Dectin-1 依赖方式产生 TNF- α 和 IL-6^[28]。多个实验证实识别真菌病原体时 TLR2 和 Dectin-1 间有协同效

应^[29-30],但是对分枝杆菌的识别是否有同样的结果,目前还没有明确的证据。最近一项报道显示,Dectin-1 可以在不依赖于 TLR2 的情况下识别 Mtb,并诱导 Mtb 特异性的 Th1 和 Th17 免疫应答^[31]。

对 Mtb 识别的免疫遗传研究

为了全面了解 PRRs 在 Mtb 防御中所起的作用,体外和动物实验的结果需要进一步临床实验的验证。对 Mtb 的易感性或者耐受性相关基因已经进行了广泛的研究,并发现了几个重要的 Mtb 易感性候选基因^[32-33]。

TLR2 基因位于染色体 4q32,由 2 个非编码外显子和一个编码外显子组成^[34]。人类 *TLR2* 基因的单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphisms, SNPs)已报道的有 175 个之多。据报道土耳其人群中 *Arg753Gln* 和结核病的易感性间有关联^[35],但同样的结果在 2 个亚洲人群中并未观察到,因为亚洲人群中缺乏这种特定的多态性^[36-37]。*Arg753Gln* 似乎仅出现在白种人中,而东亚人群中仅为 0.00%~0.49%^[37]。在突尼斯人群中,*Arg677Trp* 与结核病的易感性相关^[38],但是该结果因一个假基因的发现(该 SNP 似乎位于其中)而受到了质疑^[39]。在越南人群中,*TLR2* 的基因型 597CC 与结核病的易感性有相互关系,尤其是在由特定 Mtb 基因型家族(“北京基因型”)引起的感染^[40-41]。但中国汉族人 597CC 基因型与结核病的易感性没有关系^[42]。在肺结核和非结核分枝杆菌肺部感染的韩国人群中^[43-44],在 *TLR2* 基因的第 2 个内含子内发现了 1 个高度多态性的鸟嘌呤-胸腺嘧啶重复结构,该重复结构域启动子活性和 CD14⁺ 外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cells, PBMCs)中 *TLR2* 的表达(重复越短,启动子活性越弱, *TLR2* 的表达量越低)相关。但是这些结果在台湾人群中未发现^[45]。最近的一项研究发现,一个似乎可以影响 *TLR2* 表达的基因型变异是-196 到-174 插入和(或)缺失,该基因变异与结核病的易感性相关,但另外一个实验显示其可能只对全身性症状的发展有影响^[46]。其他的与结核病易感性有关的 *TLR2* 基因多态性的研究很多,但均需要进一步证实。

由于 TLR1 和 TLR6 可以与 TLR2 形成异二聚物,这些受体中的 SNPs 可能同样会影响 TLR2 信号系统。其中一个例子就是 TLR1 中的 *Ile602Ser* SNP,其可能会导致异常的 TLR1 细胞运输,细胞表面没有功能性的 TLR1,也可能影响对分枝杆菌的识别^[47]。*602I* 变异在感染了 Mtb 的非洲裔美国人中过度表达^[48]。除此之外,TLR6 SNPs *Ser249Pro* 和 *Thr361Thr* 与 Mtb-诱导的细胞因子产生有一定的相关性^[49]。

另对 TLR4 和 TLR8 的研究显示,该基因与结核病易感性没有相关性。TLR4 *Asp299Gly* SNP 表现出在 HIV 阳性的白人和坦桑尼亚人中与结核病有相关性,但是在冈比亚人中没有^[50]。TLR8 与各种 PAMPs 的识别相关,但是在一个印度尼西亚的免疫遗传学试验中,位于 X 染色体上的 *TLR8*

基因,是惟一显示出与结核病相关的基因。这些结果需要进一步通过实验来证实。

除 PRR 之外,在 TLR 信号通道中的 SNPs 也可能影响 Mtb 的易感性。Khor 等^[51]提出在编码接头蛋白 TIRAP 的基因中,西亚人 *Ser180Leu* SNP 对结核病易感,尽管该突变等位基因的频率极低。但是这一相关性并未在一个包括了来自加纳、俄罗斯和印度尼西亚的 9000 例个体的试验中得到证实^[52]。考虑到其他对于 Mtb 识别很重要的 PRRs,位于树突状细胞表面特异性 C 型凝集素-细胞间黏附分子 3 结合非整合素分子(DC-SIGN)启动子区域的 871G 和 336A 变异跟南非患者群体的抗肺结核保护力相关^[53]。但是这一发现并未在突尼斯人群中证实^[54],而且后来一个实验甚至表现出相反方面的相关性(336G 的保护效应)^[55]。此外,DC-SIGN 的颈部区域的基因变异(其可支持碳水化合物识别结构域)并未表现出与肺结核易感性间的关系^[53]。

展 望

虽然有关机体对 Mtb 识别的研究已有了重要进展,但主要集中在体外实验和动物实验。体外实验和动物实验与临床研究存在一定的差异,因为不同来源的细胞 PRRs 的优先表达可能不同;另外,体外实验中一般只考虑一个特定的受体,而体内的情况是多个不同受体的协同或协调作用。在体内动物试验中,其不足之处是最常用的小鼠结核病模型不能代表人类的结核病;小鼠结核病模型中并不能形成肉芽肿,而肉芽肿的形成是该疾病潜伏期中至关重要的一步。与人体结核病更相近的大鼠和猴子模型用的很少。因此,有关宿主对 Mtb 识别的分子机制仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. Global tuberculosis control-epidemiology, strategy, financing. Geneva: World Health Organization, 2013.
- [2] Akira S, Takeda K, Kaisho T. Toll-like receptors: critical proteins linking innate and acquired immunity. *Nat Immunol*, 2001, 2(8): 675-680.
- [3] Underhill DM, Ozinsky A, Smith KD, et al. Toll-like receptor-2 mediates mycobacteria-induced proinflammatory signaling in macrophages. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 1999, 96(25): 14459-14463.
- [4] Negishi H, Yanai H, Nakajima A, et al. Cross-interference of RLR and TLR signaling pathways modulates antibacterial T cell responses. *Nat Immunol*, 2012, 13(7): 659-666.
- [5] Kleinnijenhuis J, Oosting M, Joosten LA, et al. Innate immune recognition of *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Dev Immunol*, 2011, 2011: 405310.
- [6] Carvalho NB, Oliveira FS, Durães FV, et al. Toll-like receptor 9 is required for full host resistance to *Mycobacterium avium* infection but plays no role in induction of Th1 responses. *Infect Immun*, 2011, 79(4): 1638-1646.
- [7] Shi S, Nathan C, Schnappinger D, et al. MyD88 primes macrophages for full-scale activation by interferon-gamma yet mediates few responses to *Mycobacterium tuberculosis*. *J Exp Med*, 2003, 198(7): 987-997.
- [8] Mortaz E, Adcock IM, Tabarsi P, et al. Interaction of pattern

- recognition receptors with *Mycobacterium tuberculosis*. J Clin Immunol, 2014. [Epub ahead of print]
- [9] Jiang C, Lin X. Regulation of NF- κ B by the CARD proteins. Immunol Rev, 2012, 246(1):141-153.
 - [10] Gordon S. Alternative activation of macrophages. Nat Rev Immunol, 2003, 3(1): 23-35.
 - [11] Nigou J, Zelle-Rieser C, Gilleron M, et al. Mannosylated lipoarabinomannans inhibit IL-12 production by human dendritic cells: evidence for a negative signal delivered through the mannose receptor. J Immunol, 2001, 166(12): 7477-7485.
 - [12] Ehlers S. DC-SIGN and mannosylated surface structures of *Mycobacterium tuberculosis*: a deceptive liaison. Eur J Cell Biol, 2010, 89(1):95-101.
 - [13] Vergne I, Chua J, Deretic V. Tuberculosis toxin blocking phagosome maturation inhibits a novel Ca^{2+} /calmodulin-PI3K hVPS34 cascade. J Exp Med, 2003, 198(4): 653-659.
 - [14] Hmama Z, Sendide K, Talal A, et al. Quantitative analysis of phagolysosome fusion in intact cells: inhibition by mycobacterial lipoarabinomannan and rescue by an 1 alpha, 25-dihydroxyvitamin D3- phosphoinositide 3-kinase pathway. J Cell Sci, 2004, 117(Pt 10): 2131-2140.
 - [15] Sweet L, Singh PP, Azad AK, et al. Mannose receptor-dependent delay in phagosome maturation by *Mycobacterium avium* glycopeptidolipids. Infect Immun, 2010, 78(1):518-526.
 - [16] Torrelles JB, Schlesinger LS. Diversity in *Mycobacterium tuberculosis* mannosylated cell wall determinants impacts adaptation to the host. Tuberculosis(Edinb), 2010, 90(2): 84-93.
 - [17] Reed MB, Domenech P, Manca C, et al. A glycolipid of hypervirulent tuberculosis strains that inhibits the innate immune response. Nature, 2004, 431(7004): 84-87.
 - [18] Reed MB, Gagneux S, Deriemer K, et al. The W-Beijing lineage of *Mycobacterium tuberculosis* overproduces triglycerides and has the DosR dormancy regulon constitutively upregulated. J Bacteriol, 2007, 189(7):2583-2589.
 - [19] Ordway D, Henao-Tamayo M, Harton M, et al. The hypervirulent *Mycobacterium tuberculosis* strain HN878 induces a potent TH1 response followed by rapid down-regulation. J Immunol, 2007, 179(1):522-531.
 - [20] Hernández-Pando R, Marquina-Castillo B, Barrios-Payán J, et al. Use of mouse models to study the variability in virulence associated with specific genotypic lineages of *Mycobacterium tuberculosis*. Infect Genet Evol, 2012, 12(4):725-731.
 - [21] 姚楠, 张万江. 结核分枝杆菌的休眠机制研究进展. 中国防痨杂志, 2011, 33(11): 766-768.
 - [22] Appelmek BJ, den Dunnen J, Driessen NN, et al. The mannose cap of mycobacterial lipoarabinomannan does not dominate the Mycobacterium-host interaction. Cell Microbiol, 2008, 10(4): 930-944.
 - [23] Geijtenbeek TB, Torensma R, van Vliet SJ, et al. Identification of DC-SIGN, a novel dendritic cell-specific ICAM-3 receptor that supports primary immune responses. Cell, 2000, 100(5): 575-585.
 - [24] Geijtenbeek TB, Krooshoop DJ, Bleijs DA, et al. DC-SIGN-ICAM-2 interaction mediates dendritic cell trafficking. Nat Immunol, 2000, 1(4): 353-357.
 - [25] Geurtsen J, Chedammi S, Mesters J, et al. Identification of mycobacterial alpha-glucan as a novel ligand for DC-SIGN; involvement of mycobacterial capsular polysaccharides in host immune modulation. J Immunol, 2009, 183(8): 5221-5231.
 - [26] Gringhuis SI, den Dunnen J, Litjens M, et al. C-type lectin DC-SIGN modulates Toll-like receptor signaling via Raf-1 kinase-dependent acetylation of transcription factor NF-kappaB. Immunity, 2007, 26(5):605-616.
 - [27] Dinadayala P, Lemassu A, Granovski P, et al. Revisiting the structure of the anti-neoplastic glucans of *Mycobacterium bovis* Bacille Calmette-Guérin; Structural analysis of the extracellular and boiling water extract-derived glucans of the vaccine substrains. J Biol Chem, 2004, 279(13):12369-12378.
 - [28] Yadav M, Schorey JS. The beta-glucan receptor dectin-1 functions together with TLR2 to mediate macrophage activation by mycobacteria. Blood, 2006, 108(9): 3168-3175.
 - [29] Gantner BN, Simmons RM, Canavera SJ, et al. Collaborative induction of inflammatory responses by dectin-1 and Toll-like receptor 2. J Exp Med, 2003, 197(9): 1107-1117.
 - [30] Brown GD, Herre J, Williams DL, et al. Dectin-1 mediates the biological effects of beta-glucans. J Exp Med, 2003, 197(9):1119-1124.
 - [31] van de Veerdonk FL, Teirlinck AC, Kleinnijenhuis J, et al. *Mycobacterium tuberculosis* induces IL-17A responses through TLR4 and dectin-1 and is critically dependent on endogenous IL-1. J Leukoc Biol, 2010, 88(2): 227-232.
 - [32] Hill AV. Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases. Annu Rev Genet, 2006, 40: 469-486.
 - [33] Bellamy R. Genome-wide approaches to identifying genetic factors in host susceptibility to tuberculosis. Microbes Infect, 2006, 8(4):1119-1123.
 - [34] Aderem A, Ulevitch RJ. Toll-like receptors in the induction of the innate immune response. Nature, 2000, 406 (6797): 782-787.
 - [35] Dalgic N, Tekin D, Kayaalti Z, et al. Arg753Gln polymorphism of the human Toll-like receptor 2 gene from infection to disease in pediatric tuberculosis. Hum Immunol, 2011, 72(5): 440-445.
 - [36] Xue Y, Zhao ZQ, Wang HJ, et al. Toll-like receptors 2 and 4 gene polymorphisms in a southeastern Chinese population with tuberculosis. Int J Immunogenet, 2010, 37(2): 135-138.
 - [37] Biswas D, Gupta SK, Sindhwani G, et al. TLR2 polymorphisms, Arg753Gln and Arg677Trp, are not associated with increased burden of tuberculosis in Indian patients. BMC Res Notes, 2009, 2: 162.
 - [38] Ben-Ali M, Barbouche MR, Bousnina S, et al. Toll-like receptor 2 Arg677Trp polymorphism is associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients. Clin Diagn Lab Immunol, 2004, 11(3): 625-626.
 - [39] Malhotra D, Relhan V, Reddy BS, et al. TLR2 Arg677Trp polymorphism in leprosy: revisited. Hum Genet, 2005, 116(5): 413-415.
 - [40] Thuong NT, Hawn TR, Thwaites GE, et al. A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis. Genes Immun, 2007, 8(5): 422-428.
 - [41] Caws M, Thwaites G, Dunstan S, et al. The influence of host and bacterial genotype on the development of disseminated disease with *Mycobacterium tuberculosis*. PLoS Pathog, 2008, 4(3): e1000034.
 - [42] 车南颖, 姜世闻, 高铁杰, 等. 中国汉族人群 Toll 样受体 2 基因多态性与肺结核易感性之间关系. 中国防痨杂志, 2011, 33(4): 204-208.
 - [43] Yim JJ, Lee HW, Lee HS, et al. The association between microsatellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and tuberculosis among Koreans. Genes Immun, 2006, 7(2): 150-155.
 - [44] Yim JJ, Kim HJ, Kwon OJ, et al. Association between microsatellite polymorphisms in intron II of the human Toll-like receptor 2 gene and nontuberculous mycobacterial lung disease in a Korean population. Hum Immunol, 2008, 69(9): 572-576.
 - [45] Chen YC, Hsiao CC, Chen CJ, et al. Toll-like receptor 2 gene polymorphisms, pulmonary tuberculosis, and natural killer cell counts. BMC Med Genet, 2010, 11: 17.
 - [46] Velez DR, Wejse C, Stryjewski ME, et al. Variants in toll-

- like receptors 2 and 9 influence susceptibility to pulmonary tuberculosis in Caucasians, African-Americans, and West Africans. *Hum Genet*, 2010, 127(1): 65-73.
- [47] Johnson CM, Lyle EA, Omuetti KO, et al. Cutting edge: a common polymorphism impairs cell surface trafficking and functional responses of TLR1 but protects against leprosy. *J Immunol*, 2007, 178(12): 7520-7524.
- [48] Ma X, Liu Y, Gowen BB, et al. Full-exon resequencing reveals toll-like receptor variants contribute to human susceptibility to tuberculosis disease. *PLoS One*, 2007, 2(12): e1318.
- [49] Shey MS, Randhawa AK, Bowmaker M, et al. Single nucleotide polymorphisms in toll-like receptor 6 are associated with altered lipopeptide- and mycobacteria-induced interleukin-6 secretion. *Genes Immun*, 2010, 11(7): 561-572.
- [50] Pulido I, Leal M, Genebat M, et al. The TLR4 ASP299GLY polymorphism is a risk factor for active tuberculosis in Caucasian HIV-infected patients. *Curr HIV Res*, 2010, 8(3): 253-258.
- [51] Khor CC, Chapman SJ, Vannberg FO, et al. A Mal functional variant is associated with protection against invasive pneumococcal disease, bacteremia, malaria and tuberculosis. *Nat Genet*, 2007, 39(4): 523-528.
- [52] Nejentsev S, Thyse T, Szeszko JS, et al. Analysis of association of the TIRAP (MAL) S180L variant and tuberculosis in three populations. *Nat Genet*, 2008, 40(3): 261-262.
- [53] Barreiro LB, Neyrolles O, Babb CL, et al. Promoter variation in the DC-SIGN-encoding gene CD209 is associated with tuberculosis. *PLoS Med*, 2006, 3(2): e20.
- [54] Ben-Ali M, Barreiro LB, Chabbou A, et al. Promoter and neck region length variation of DC-SIGN is not associated with susceptibility to tuberculosis in Tunisian patients. *Hum Immunol*, 2007, 68(11): 908-912.
- [55] Vannberg FO, Chapman SJ, Khor CC, et al. CD209 genetic polymorphism and tuberculosis disease. *PLoS One*, 2008, 3(1): e1388.

(收稿日期:2014-07-09)

(本文编辑:薛爱华)

“第三届骨关节结核临床诊断与治疗进展及其规范化专题研讨会”征文通知

为及时交流骨关节结核的诊断与治疗学术动态,促进我国骨关节结核诊治工作的规范化,由中国防痨协会结核病临床专业委员会骨关节结核学组、《中国防痨杂志》和《结核病与肺部健康杂志》编辑委员会、首都医科大学附属北京胸科医院主办,山东省胸科医院、上海市公共卫生临床中心协办,青岛市胸科医院承办的“第三届骨关节结核临床诊断与治疗进展及其规范化专题研讨会”,拟于 2015 年 6 月在山东省青岛市举办。届时大会将邀请著名专家作精彩的专题报告,并评选优秀征文进行大会交流及在《中国防痨杂志》或《结核病与肺部健康杂志》上优先刊发(经杂志编委会审稿通过)。

现将征文有关事项通知如下:

1. 征文内容:(1)脊柱结核的诊断与治疗,特别是特殊人群(如儿童、老年人、HIV 感染与 AIDS 患者、长期服用免疫抑制剂患者等)脊柱结核的诊断与治疗;(2)关节结核的诊断与治疗,如关节矫形、置换等;(3)新技术、新方法、新材料在骨关节结核诊断和治疗中的应用研究。

2. 征文要求:(1)未在国内外公开发行人刊物上发表的论文(勿投综述类文章);(2)全文 4000 字以内,编排顺序为:题目、单位、邮编、姓名、正文、参考文献;(3)请用 Word 格式输入,题目 3 号黑体、正文 5 号宋体,1.5 倍行距;(4)征文请通过 Email 发送至如下邮箱:zgflxhzw@163.com,邮件主题注明“骨关节结核研讨会投稿”; (5)请务必附第一作者与通信作者的通信地址、联系电话(单位、住宅)、手机、Email,以便及时联系。

3. 截稿时间:2015 年 5 月 15 日。联系电话:010-62257257, 传真:010-62257587, Email:zgflxhzw@163.com。

4. 被会议录用的论文将收入论文汇编,凡参会代表均可获得国家级继续教育学分。

中国防痨协会结核病临床专业委员会骨关节结核学组

《中国防痨杂志》编辑委员会

《结核病与肺部健康杂志》编辑委员会

首都医科大学附属北京胸科医院