

• 临床论著 •

过敏性紫癜患儿外周血单个核细胞 TLR6 表达及其与 Th1、Th2 和 Th17 细胞免疫应答相关性研究

訾广芹 付元 陈秀霞 曹永献 张庆群 常红

【摘要】 目的 探讨TLR6在过敏性紫癜(HSP)患儿外周血单个核细胞(PBMC)的表达及其与Th1、Th2和Th17细胞免疫应答的相关性,探讨TLR6与HSP发病机制的关系。方法 选取我院住院的急性期HSP患儿42例为研究对象,另选取健康儿童30例作为正常对照组。采用流式细胞术检测外周血单个核细胞TLR6蛋白表达,实时荧光定量PCR技术检测外周血单个核细胞MyD88 mRNA的基因相对表达量,ELISA法检测血浆IFN- γ 、IL-4、IL-17水平。结果 (1)HSP患儿外周血单个核细胞TLR6蛋白表达(TLR6阳性细胞百分率及平均荧光强度)显著高于正常对照组($t'=9.40$, $P<0.01$; $t'=10.49$, $P<0.01$),HSP组外周血单个核细胞MyD88 mRNA相对表达量显著明显高于正常对照组($t'=2.46$, $P<0.01$)。(2)HSP组血浆IL-4水平显著高于对照组($t'=3.44$, $P<0.01$),IFN- γ 水平高于对照组($t'=2.44$, $P<0.05$),IFN- γ /IL-4比值低于对照组($t'=2.27$, $P<0.05$),IL-17水平显著高于对照组($t'=2.64$, $P<0.01$)。(3)HSP组单个核细胞TLR6蛋白表达与MyD88 mRNA呈显著正相关($r=0.79$, $P<0.01$);与血浆IL-4水平呈显著正相关($r=0.69$, $P<0.01$);与IFN- γ /IL-4比值呈负相关($r=-0.38$, $P<0.05$);与IL-17水平呈正相关($r=0.36$, $P<0.05$);与血浆IFN- γ 水平不存在相关性($P>0.05$)。结论 TLR6活化可能参与了HSP的免疫发病机制;HSP患儿体内存在Th1/Th2失衡,Th17异常活化,活化的TLR6可能通过上调Th2、Th17免疫应答介导HSP的免疫发病机制。

【关键词】 紫癜,过敏性; Toll样受体6; 干扰素II型; 白细胞介素4; 白细胞介素17

Expression of TLR6 protein in peripheral blood mononuclear cells and the balance of Th1, Th2 and Th17 in children with Schoenlein-Henoch purpura Zi Guangqin*, Fu Yuan, Chen Xiuxia, Cao Yongxian, Zhang Qingqun, Chang Hong. *Department of Pediatrics, the Affiliated Hospital of Qingdao Medical University, Qingdao 266003, China

Corresponding author: Chang Hong, Email: changhong1970@yeah.net

【Abstract】 Objective To investigate the expression of TLR6 in peripheral blood mononuclear cells and its correlation with Th1, Th2 and Th17 immune response in children with Henoch-Schonlein purpura(HSP), to explore the relationship between Toll-like receptor 6 and the pathogenesis of HSP. **Methods** Forty-two patients with HSP and 30 age-matched healthy subjects were recruited. Flow cytometry (FCM) was performed to detect the expression of TLR6. The relative expression level of MyD88 mRNA in PBMCs was detected by real-time fluorescent PCR. The levels of IFN- γ , IL-4 and IL-17 in plasma were determined by ELISA. **Results** (1)The levels of TLR6 and MyD88 mRNA of the HSP children were significantly higher than the control group ($P<0.01$). (2)The levels of IL-4, IFN- γ and IL-17 in plasma of HSP children were significantly higher than the controls ($t'=3.44$, $P<0.01$; $t'=2.44$, $P<0.05$; $t'=2.64$, $P<0.01$), and the ratio of IFN- γ /IL-4 in plasma of HSP children was lower than the control group

DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2014.21.011

作者单位: 266003 山东省, 青岛大学附属医院心肾免疫儿科(訾广芹、张庆群、常红), 检验科(曹永献); 济宁医学院附属医院儿内科(付元); 青岛市市立医院儿内科(陈秀霞)

通讯作者: 常红, Email: changhong1970@yeah.net

($t'=2.27$, $P<0.05$). (3) The mRNA expression of MyD88 showed a positive correlation with expression of Toll-like receptor 6 protein of CD4⁺ T in HSP children ($r=0.79$; $P<0.01$); Toll-like receptor 6 had positively correlated with IL-4 ($r=0.69$, $P<0.01$); and negatively correlated with the ratio of IFN- γ /IL-4 ratio ($r=-0.38$, $P<0.05$); and positively associated with IL-17 ($r=0.36$, $P<0.05$); had no correlation with plasma IFN- γ ($P>0.05$). **Conclusion** The aberrant activation of TLR6 might be associated with the immunological pathogenesis of HSP by enhancing Th17 immune response. The hyper-activation of Th2 and Th17 might be involved in the process of HSP development.

【Key words】 Purpura, Schoenlein-Henoch; Toll-like receptor 6; Interferon type II; Interleukin-4; Interleukin-17

过敏性紫癜(HSP)是儿童时期最常见的一种自身免疫性系统性血管炎,临床表现可累及皮肤、胃肠道、关节、肾脏等多个系统,肾脏受累严重程度往往直接影响到本病的病程和预后^[1]。目前认为,感染为主要的发病诱因,研究表明HSP急性期存在明显的免疫功能异常,导致其免疫失衡的具体机制尚未完全阐明。

Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)是一种I型跨膜模式识别受体,识别病原体相关分子模式(pathogen associated molecular patterns, PAMPs),启动针对入侵病原体的早期应答,诱发特异性免疫反应^[2]。近年发现TLR在支气管哮喘、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性硬化和川崎病等多种疾病的发病中起着重要的作用^[3]。然而TLR信号途径及其与Th1、Th2及Th17相关关系在HSP的免疫发病机制中的作用如何,国内外研究尚少。本研究通过检测HSP患儿外周血单核细胞TLR6蛋白表达和血浆中IL-4、IFN- γ 、IL-17水平,观察HSP患儿TLR6与辅助性T细胞亚群之间的相关性,为进一步研究儿童HSP的发病机制及为HSP的治疗提供新思路。

资料和方法

一、一般资料

选取2013年6至11月青岛大学附属医院儿科收治的过敏性紫癜急性期患儿42例。男25例,女17例;年龄4~13岁,平均6.7岁。诊断均符合2006年EULAR/PRoS过敏性紫癜诊断标准^[4],均为首次发病,近4周内未接受糖皮质激素、免疫抑制剂或肝素等药物治疗。另选取同期本院儿童保健科健康体检儿童30名作为健康对照组。男20名,女10名;年龄3~12岁,平均年龄为6.5岁。两组年龄、性别比较无统计学差异。该实验获得受试者家属知情同意后实施,并经本院医学伦理会讨论通过。

二、研究方法

1. 标本采集: 无菌采集外周静脉血4 ml, 室温下立即将其中1 ml加入无菌肝素抗凝管(20 IU/ml), 用于流式细胞术检测TLR6蛋白表达率; 普通管留取血浆, 置于-80℃保存, 留做ELISA检测细胞因子。

2. 流式细胞仪检测外周血CD14⁺单个核细胞TLR6蛋白表达: 无菌采取肝素抗凝静脉血2 ml, 用Mark笔标记2个流式细胞仪检测管分别为测试管和同型对照管。测试管加入10 μ l 抗人CD14-FITC抗体, 同型对照管中加入10 μ l 鼠抗人IgG2a-FITC抗体; 测试管中加入10 μ l 抗人TLR6-PE抗体, 同型对照管中加入10 μ l PE标记的大鼠的阴性对照抗体。室温、避光孵育15 min。将采集的新鲜的外周静脉血各100 μ l, 分别加入测试管和同型对照管中。混匀, 室温避光静置15 min, 然后将溶血素3 ml加入测试管和同型对照管内, 混匀后避光室温静置15 min, 2 000 r/min(相对离心力696 $\times g$)离心5 min。弃上清液, 用磷酸盐缓冲液(PBS)反复洗涤2遍, 每次2 000 r/min, 离心5 min。最后丢弃上清液, 将PBS液500 μ l加入测试管和同型对照管内。将测试管和同型对照管同时放入流式细胞仪(美国Beckman Coulter公司)进行检测, 测定10 000个外周血单核细胞中双染色双阳性细胞的百分率。试验抗体购自eBioscience公司。

3. 实时荧光定量PCR反应检测MyD88 mRNA的表达: (1) 分离外周血单个核细胞: 采取淋巴细胞分离液密度梯度离心法分离外周血单个核细胞, 于-80℃冰箱中保存。(2) 总RNA的提取: 取已分离的外周血单个核细胞, 加入RNAisoPlus裂解后, 依次加入氯仿、异丙醇、75%的乙醇离心后获得总RNA, 应用核酸定量分析仪测量总RNA的浓度和纯度, 所有标本的A260/A280比值均在1.8~2.0之间。(3) 反转录-聚合酶链反应: 在50 μ l的反转录反应

体系中,以2.5 μg mRNA为模板逆转录cDNA。取1 μl 的cDNA为模板,进行PCR扩增,目的基因mRNA序列相关引物的参数见表1。(4)实时荧光定量PCR反应:按照实时荧光定量PCR试剂说明书提供的参考用量及终浓度范围,将所需原料放入荧光定量PCR专用反应的8连管,在冰上制备PCR反应混合液,然后混匀。按照TaKaRa两步法试剂盒中推荐的标准程序进行PCR扩增。

ABI7000型荧光定量PCR扩增仪完成PCR反应后,自动生成荧光强度曲线,该荧光强度曲线反映所有标本不同循环时的荧光强度;电脑同时算出反应体系中待测样本中MyD88及GAPDH mRNA的Ct值,进行目的基因的相对定量检测,用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 表示实验组MyD88 mRNA的相对表达量,具体计算方法参考文献^[5]。

表1 引物的序列

基因	引物序列	复性温度(°C)	产物大小(bp)
MyD88	上游引物: 5'-GCACATGGGCACATACAGAC-3'	58	239
	下游引物: 5'-TGGGTCCTTCCAGAGTTTG-3'		
GAPDH	上游引物: 5'-AACAGCCTCAAGATCATCAGCAA-3'	60	146
	下游引物: 5'-GACTGTGGTCATGAGTCCTTCCA-3'		

4. ELISA 法检测血浆 IFN- γ 、IL-4、IL-17 水平:具体操作参照试剂说明书。试剂盒购自上海元龙生物技术有限公司。

三、统计学分析

所有数据处理均采用 SPSS 17.0 软件包进行分析,检测结果以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两

组间方差齐采用独立样本 t 检验,方差不齐采用独立样本 t' 检验,相关分析采用 Pearson 分析, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、外周血单个核细胞 TLR6 阳性细胞百分率、平均荧光强度(MFI)变化和 MyD88 mRNA 的表达

HSP 组 TLR6 阳性细胞百分率、MFI 和 MyD88 mRNA 相对表达量均显著高于正常对照组,差异有统计学意义(均 $P < 0.01$),见表 2,图 1~3。

二、HSP 患儿外周血单个核细胞 TLR6 蛋白与 MyD88 mRNA 表达相关性分析

HSP 患儿外周血单个核细胞 TLR6 蛋白荧光强度与 MyD88 mRNA 表达呈正相关($r = 0.79$; $P < 0.01$),见图 4。

三、血浆 IFN- γ 、IL-4、IFN- γ /IL-4 比值及 IL-17 的变化

HSP 组血浆 IFN- γ 水平及 IL-4 水平均较对照组水平显著升高,差异有统计学意义($t' = 2.44$, $P < 0.05$; $t' = 3.44$, $P < 0.01$); IFN- γ /IL-4 比值较对照组比值显著低下,差异有显著性意义($t' = 2.27$, $P < 0.05$); IL-17 水平较对照组水平显著升高,差异有统计学意义($t' = 2.64$, $P < 0.01$);见表 3。

四、TLR6 蛋白表达与血浆 IFN- γ 、IL-4、IFN- γ /IL-4 比值及 IL-17 的相关性分析

HSP 组外周血单个核细胞 TLR6 蛋白表达(MFI)与血浆 IL-4 水平呈显著正相关($r = 0.69$, $P < 0.01$);与 IFN- γ /IL-4 比值呈负相关($r = -0.38$, $P < 0.05$);与血浆 IL-17 呈正相关($r = 0.36$, $P < 0.05$)。

表2 HSP 组及正常对照组单个核细胞 TLR6 蛋白及 MyD88 mRNA 表达($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TLR6平均荧光强度	TLR6阳性细胞百分率(%)	MyD88 mRNA表达
HSP组	42	12.56 $\pm$ 4.09	29.13 $\pm$ 10.17	1.28 $\pm$ 0.42
正常对照组	30	2.97 $\pm$ 1.83	6.86 $\pm$ 4.05	0.99 $\pm$ 0.25
t' 值		9.40	10.49	2.46
P 值		<0.01	<0.01	<0.01

表3 HSP 组与正常对照血浆 IFN- γ 、IL-4、IFN- γ /IL-4 比值及 IL-17 的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IFN- γ (pg/ml)	IL-4(pg/ml)	IFN- γ /IL-4	IL-17(pg/ml)
HSP 组	42	195.86 $\pm$ 84.16	8.18 $\pm$ 3.48	25.67 $\pm$ 11.47	13.17 $\pm$ 2.84
正常对照组	30	140.83 $\pm$ 77.78	5.05 $\pm$ 1.88	47.90 $\pm$ 10.06	11.09 $\pm$ 1.77
t' 值		2.44	3.44	2.27	2.64
P 值		<0.05	<0.01	<0.05	<0.01

0.05);与血浆 IFN- γ 水平不具有相关性($P>0.05$),见表 4。

表 4 HSP 组外周血单个核细胞 TLR6 蛋白与血浆 IFN- γ 、IL-4、IFN- γ /IL-4 及 IL-17 水平比值相关分析

项目	IFN- γ	IL-4	IFN- γ /IL-4	IL-17
r 值	0.097	0.69	-0.38	0.36
P 值	>0.05	<0.01	<0.05	<0.05

讨 论

HSP 的发病机制尚不明确,目前认为可能与体液免疫和细胞免疫紊乱、凝血与纤溶机制的紊乱及遗传易感性有关,但是导致免疫功能异常的调控机制仍未完全清楚。既往研究显示 HSP 患儿的体内存在细胞免疫功能紊乱,急性期 Th1/Th2 失衡, Th2 细胞优势活化^[6]。Th17 细胞异常活化,调节性 T (regulatory T cell, Treg) 细胞产生减少或者反应不足。本研究结果发现 HSP 患儿急性期外周血中 Th1 类细胞因子 IFN- γ 水平增加, Th2 类细胞因子 IL-4 水平增加, IFN- γ /IL-4 比值明显降低,提示 HSP 患儿体内的确存在着明显 Th1/Th2 失衡即 Th2 优势明显, IFN- γ 水平增高可能为机体调节免疫失衡代偿所致,由于代偿不完全导致疾病的发生。Th17 是近年来发现的一种新的 CD4⁺辅助性 T 细胞亚群,分泌 IL-17、IL-21、IL-22 等细胞因子,通过所分泌的 IL-17 诱导单核/巨噬细胞、平滑肌细胞、上皮细胞、内皮细胞等产生多种炎症细胞因子及趋化因子,参与机体炎症反应或自身免疫反应^[7]。我们前期研究及本次试验结果均显示: HSP 患儿血浆中 IL-17 的水平明显升高,提示 Th17 细胞在 HSP 的发病过程中起重要作用^[8-10]。

TLR 是一类重要的模式识别受体^[11-12],是联系天然免疫和适应性免疫应答的桥梁,不同的 TLR 识别不同的配体,当特异性配体与相应的 TLR 结合后 TLR 活化,经过依赖 MyD88 或非依赖 MyD88 的途径^[13-16],引起多种转录因子 (IRF3、IRF7、AP-1 和 NF- κ B) 的活化;一方面增强 IL-6、IL-1 β 、IL-12 和 TNF- β 等炎症因子的基因表达,另一方面促进使抗原提呈细胞细胞表面的协同刺激分子表达上调,产生多种细胞因子,促进 Th 细胞的活化,启动适应性免疫应答^[17-18]。TLR 过度活化和表达,会导致多种自身免疫疾病的发生和发展^[19-22],蒋莉等^[23]研究发现痛风患者外周血单个核细胞中 TLR4、NF- κ B 和血浆中 IL-1 β 的表达均高于健康对照组,

TLR4、IL-1 β 与体内血尿酸水平呈正相关,提示 TLR4 信号参与了痛风免疫与炎症反应调节; TLR2/MyD88 信号转导途径可能通过作用于树突状细胞的活化和细胞因子分泌,而影响心脏中特异性 CD4⁺ T 细胞的增殖、活化,从而导致心肌炎的发生^[24]。关于 TLR 是否参与 HSP 的发病目前报道较少。

TLR 信号途径活化产生的共刺激分子和形成的细胞因子微环境,可诱导初始 T 细胞分化为 CD4⁺ 辅助性 T 细胞,包括 Th1、Th2、Th17 及 CD4⁺CD25⁺ Foxp3 Treg。大多数 TLR 的配体可诱导机体产生 Th1 型免疫应答,然而在某些条件下也可导致 Th2 型或 Th17 免疫应答的发生。Redecke 等^[25]研究发现 TLR2 人工配体 Pam3 Cys 能够诱导明显的 Th2 型免疫反应,从而诱发哮喘。使用脂多糖 (LPS)、CpG DNA 和完全弗氏佐剂 (含多种 TLR 的配体) 等 TLR4 配体的佐剂免疫小鼠,可诱导 Th1 型免疫反应和产生 Th1 依赖的抗体。Geun-Tae 等^[26]研究发现 TLR4、TLR9 过度表达可能通过激活 Th1、Th2、Th17 细胞反应参与多发性皮炎的免疫发病机制; Morgan 等^[27]证实炎症性肠病时 TLR6 活化可促进胃肠道淋巴组织趋向 Th1、Th17 免疫反应。

我们前期研究发现活化的 TLR2、4 可能通过上调 Th2 型免疫应答介导 HSP 的免疫发病机制,但 TLR6 与 Th1/Th2、Th17 细胞的关系以及是否参与 HSP 发病目前尚不明确,这也正是本研究的目的所在。

本研究显示: HSP 患儿外周血单个核细胞 TLR6 蛋白与 MyD88 mRNA 表达均显著升高,且 TLR6 与 MyD88 呈显著正相关 ($P<0.01$);提示 TLR6 可能通过 MyD88 依赖信号转导途径,介导炎症细胞因子的产生,参与 HSP 的发病。研究还显示 HSP 患儿 TLR6 蛋白表达与血浆 IL-4 水平呈显著正相关,与 IFN- γ /IL-4 比值呈负相关,与血浆 IL-17 水平呈正相关,提示机体可能通过 TLR6 与配体结合,激活 TLR 信号转导通路,导致多种炎症细胞因子的产生,另一方面通过多种免疫机制导致 Th2、Th17 优势活化,IL-4 大量释放引起 Th1/Th2 失衡、IL-17 的过度产生从而导致 HSP 发病。

综上, HSP 患儿外周血单个核细胞 TLR6 蛋白和 MyD88 mRNA 表达显著升高且呈显著正相关, HSP 患儿存在 Th1/Th2 失衡 (Th2 优势活化), Th17 过度活化, TLR6 蛋白表达与 Th2 及 Th17 细胞免疫应答均呈正相关,提示活化的 TLR6 可能通过上调 Th2、

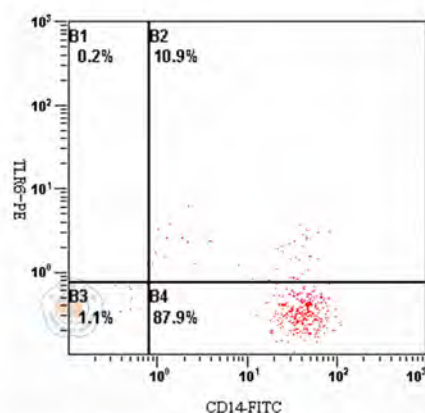


图1 正常对照组TLR6的蛋白表达

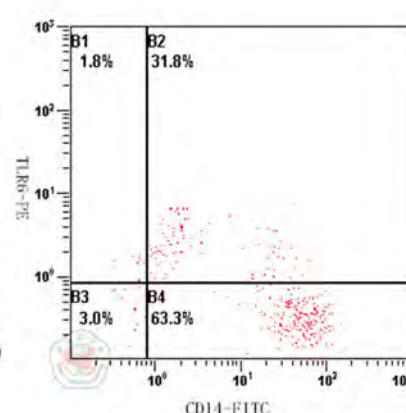


图2 HSP组TLR6蛋白表达

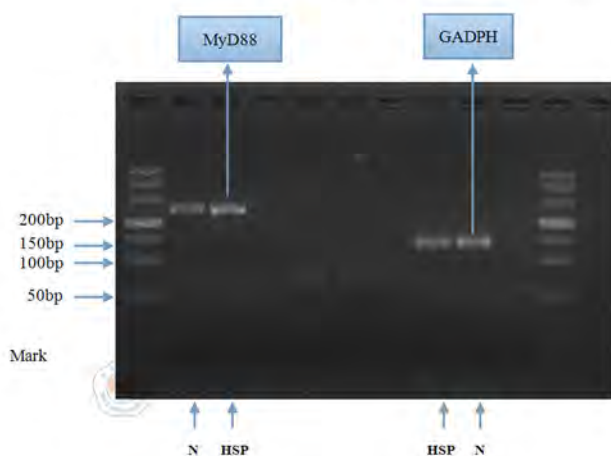


图3 MyD88及内参电泳图

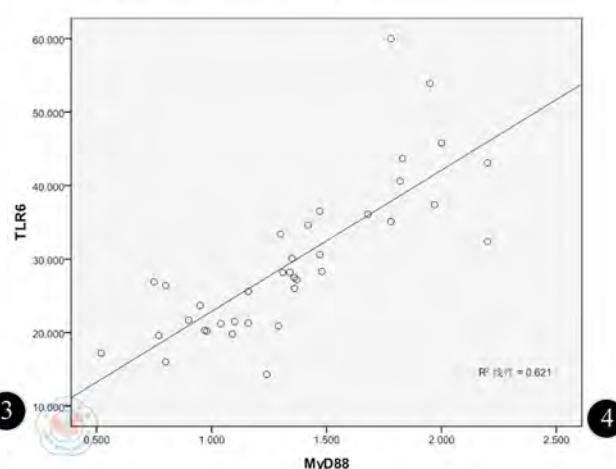


图4 HSP组外周血单个核细胞TLR6蛋白与MyD88 mRNA相关图

Th17免疫应答介导HSP的免疫发病机制。

参考文献

- [1] 吴玉斌. 过敏性紫癜性肾炎的治疗进展[J]. 中国实用儿科学杂志, 2006, 21(6): 411-413.
- [2] 何晓霞. Toll样受体的研究进展[J]. 西北国防医学杂志, 2010, 31(6): 445-446.
- [3] 赵永刚, 周艳春, 李明才, 等. TLR/MyD88信号通路与自身免疫性疾病[J]. 生命的化学, 2008, 28(4): 457-460.
- [4] Ozen S, Ruperto N, Dillon MJ, et al. EULAR/PRReS endorsed consensus criteria for the classification of childhood vasculitides[J]. Ann Rheum Dis, 2006, 65(7): 936-941.
- [5] Livak KJ, Schmittgen TD. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) method[J]. Methods, 2001, 25(4): 402-408.
- [6] 杨军, 李成荣, 祖莹, 等. 调节性T细胞在儿童过敏性紫癜发病机制中的作用初探[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(6): 411-414.
- [7] Annunziato F, Cosmi L, Santarlasci V, et al. Phenotypic and functional features of human Th17 cells[J]. Exp Med, 2007, 204(8): 1849-1861.
- [8] 马蕾, 李晓红, 张玉杰, 等. 过敏性紫癜患儿外周血 Th17/Treg细胞平衡性检测[J]. 中华皮肤科杂志, 2010, 43(9): 617-619.
- [9] 杨军, 李成荣, 王国兵, 等. Th17细胞与CD4⁺CD25⁺调节性T细胞在儿童过敏性紫癜发病机制中的作用[J]. 临床儿科杂志, 2009, 27(7): 645-648.
- [10] 柏翠, 宗金宝, 张秋业, 等. 过敏性紫癜患儿急性期免疫细胞功能变化[J]. 齐鲁医学杂志, 2010, 25(2): 137-139.
- [11] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity[J]. Int Immunol, 2005, 17(1): 1-14.
- [12] 蔡怡华. Toll样受体与Th1/Th2型免疫应答[J]. 国际免疫学杂志, 2006, 29(5): 295-299.
- [13] Horng T, Barton GM, Flavell RA, et al. The adaptor molecule TIRAP provides signalling specificity for Toll-like receptors[J]. Nature, 2002, 420(6913): 329-333.
- [14] Yamamoto M, Sato S, Hemmi H, et al. Essential role for TIRAP in activation of the signalling cascade shared by TLR2 and TLR4[J]. Nature, 2002, 420(6913): 324-329.
- [15] Kaisho L, Akira S. Toll-like receptor function and signaling[J]. Allergy Clin Immunol, 2006, 117(5): 979-987.
- [16] Fitzgerald KA, McWhirter SM, Faia KL, et al. IKK epsilon and TBK1 are essential components of the IRF3 signaling pathway[J]. Nat Immunol, 2003, 4(5): 491-496.
- [17] Leadbetter EA, Rifkin IR, Hohlbaum AM, et al. Chromatin-IgG complexes activate B cells by dual engagement of IgM and Toll-like receptors[J]. Nature, 2002, 416(6881): 603-607.
- [18] Komatsuda A, Wakui H, Iwamoto K, et al. Up-regulated expression of Toll-like receptors mRNAs in peripheral blood mononuclear cells

- from patients with systemic lupus erythematosus[J]. Clin Exp Immunol, 2008, 152(3): 482-487.
- [19] 马瑞敏, 张国军, 康熙雄, 等. TOLL样受体与自身免疫性疾病关系的研究进展[J]. 首都医科大学学报, 2012, 33(2): 177-181.
- [20] Caramalho I, Lopes-Carvalho T, Ostler D, et al. Regulatory T cells selectively express Toll-like receptors and activated by lipopolysaccharide[J]. J Exp Med, 2003, 197(4): 403-411.
- [21] Zhang ZY, Zhang Z, Schluesener HJ. Toll-like receptor-2, CD14 and heat-shock protein 70 in inflammatory lesions of rat experimental autoimmune neuritis[J]. Neuroscience, 2009, 159(1): 136-142.
- [22] 牟慧, 蔡辉. Toll-like受体在类风湿关节炎中的作用机制研究进展[J]. 临床内科杂志, 2013, 30(1): 70-71.
- [23] 蒋莉, 周京国, 青玉凤, 等. Toll样受体2和Toll样受体4及其信号通路在原发性痛风性关节炎发病机制中的研究[J]. 中华风湿病学杂志, 2011, 15(5): 300-304.
- [24] Marty RR, Dirnhofer S, Mauermann N, et al. MyD88 signaling controls autoimmune myocarditis induction[J]. Circulation, 2006, 113(2): 258-265.
- [25] Redecke V, Hacker H, Datta SK, et al. Cutting edge: activation of Toll-like receptor 2 induces a Th2 immune response and promotes experimental asthma[J]. Immunol, 2004, 172(5): 2739-2743.
- [26] Kim GT, Cho ML, Park YE, et al. Expression of TLR2, TLR4, and TLR9 in dermatomyositis and polymyositis[J]. Clin Rheumatol, 2010, 29(3): 273-279.
- [27] Morgan ME, Koelink PJ, Zheng B, et al. Toll-like receptor 6 stimulation promotes T-helper 1 and 17 responses in gastrointestinal-associated lymphoid tissue and modulates murine experimental colitis[J]. Mucosal Immunology, 2014, 7(5): 1266-1277.

(收稿日期: 2014-07-29)

(本文编辑: 戚红丹)

訾广芹, 付元, 陈秀霞, 等. 过敏性紫癜患儿外周血单个核细胞 TLR6 表达及其与 Th1、Th2 和 Th17 细胞免疫应答相关性研究 [J/CD]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2014, 8 (21): 3789-3794.

