

Toll 样受体家族基因多态性与结核易感性研究进展

梁晨 刘毅 唐神结

101149 北京,首都医科大学附属北京胸科医院结核病多学科诊疗中心(梁晨、唐神结); 101149 北京市结核病胸部肿瘤研究所细菌免疫实验室(刘毅)

通信作者:唐神结, Email:tangsj1106@sina.com; 刘毅, Email:liuyilotus@hotmail.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2018.08.023

【摘要】 结核病是由结核分枝杆菌引起的慢性传染性疾病。固有免疫在对结核分枝杆菌的应答中起到重要的作用,其中 Toll 样受体(TLRs)是固有免疫中一种重要的模式识别受体,它是激活固有免疫的一个开关,在识别病原体相关成分的过程中举足轻重。TLR1、TLR2、TLR4、TLR9 在结核分枝杆菌感染过程中对菌体相关成分进行识别从而促进固有免疫应答,其中 TLR1 基因的单核苷酸多态性位点 rs4833095、rs5743618、rs3923647, TLR2 基因的 rs57473708、rs3804099 位点和 TLR9 基因的 rs352139、rs5743836 等位点的变异在某些人群中与结核易感性密切相关,而 TLR3、TLR6、TLR7、TLR8、TLR10 基因多态性与结核易感性存在一定关系。TLRs 功能的正常发挥保证了机体对结核分枝杆菌正常免疫反应。TLRs 基因的多样性使不同个体应对相同的病原体产生不同的反应。对 TLRs 单核苷酸多态性位点与结核易感性关系的研究,可以预测某些人群的结核易感倾向,提供药物新靶点。

【关键词】 结核病; Toll 样受体; 易感性; 单核苷酸多态性

基金项目:北京市医院管理局青苗计划(QML20161601); 首都卫生科研发展专项(首发 2018-1-1041)

Progress of research on toll-like receptors family gene polymorphism and susceptibility to tuberculosis

Liang Chen, Liu Yi, Tang Shenjie

Department of Tuberculosis, Capital Medical University, Beijing Chest Hospital, Beijing 101149, China (Liang C, Tang SJ); Department of Bacteriology and Immunology, Beijing Tuberculosis and Thoracic Tumor Research Institute, Beijing 101149, China (Liu Y)

Corresponding authors: Tang Shenjie, Email: tangsj1106@sina.com; Liu Yi, Email: liuyilotus@hotmail.com

【Abstract】 Tuberculosis is a chronic infectious disease caused by *Mycobacterium (M.) tuberculosis*. Innate immunity plays an important role in the response to *M. tuberculosis*. Toll-like receptors (TLRs) are important pattern recognition receptors in innate immunity. TLRs serve as switches that play decisive roles in identifying pathogens-related components. Previous studies found that TLR1, TLR2, TLR4, TLR9 were essential to promote the development of innate immune responses. The SNPs of rs4833095, rs5743618, rs3923647 of TLR1, rs57473708, rs3804099 of TLR2 and rs352139, rs5743836 of TLR9 were closely related to the susceptibility of tuberculosis in some populations. And there appeared certain relationship between the polymorphisms of TLR3, TLR6, TLR7, TLR8, TLR10 and the susceptibility of tuberculosis. The normal function of TLRs ensures the body's normal immune response to *M. tuberculosis*. The diversity of TLRs genes allows different individuals to respond differently to the same pathogen. Studies targeting on the relationship between single nucleotide polymorphism in TLRs and susceptibility to tuberculosis can predict the susceptibility to tuberculosis in some populations, as well as discover new drugs targets.

【Key words】 Tuberculosis; Toll-like receptors; Susceptibility; Single nucleotide polymorphism

Fund programs: Beijing Municipal Administration of Hospitals' Youth Program (QML20161601); Capital Health Development Special Project (ShouFa 2018-1-1041)

结核病是由结核分枝杆菌 (*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)引起的慢性传染性疾病。2016年估计全球大约有1 040万新发肺结核患者^[1]。全球有1/3的人感染了结核分枝杆菌,但只有约10%的人会发展成有临床症状的结核病,宿

主的免疫应答以及基因的多态性对结核易感性有着重要的作用。在固有免疫系统中模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs)是在早期抵抗病原体入侵的重要结构,同时在激活适应性免疫应答过程中至关重要^[2]。而 Toll 样受体

(Toll-like receptors, TLRs)是结核分枝杆菌免疫应答中一种重要的PRRs。与结核易感性相关的基因,如天然抗性相关巨噬细胞蛋白1(Nramp1)基因、维生素D受体^[3]、 γ 干扰素(Interferon-gamma, IFN- γ)、肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)等基因^[4],这些基因多态性相关研究已发表较多,但对于TLRs基因多态性的研究不多。人类的TLRs家族基因的多态性影响其在细胞中的表达、功能以及对信号分子的识别,导致宿主对结核病的易感性不同,单核苷酸多态性(single nucleotide polymorphism, SNP)是基因可遗传变异中最常见的一种,位于编码区的SNP所引起的非同义的突变在某些疾病诊断、预防有着重要的意义。TLR1、TLR2、TLR4、TLR9在结核分枝杆菌感染过程中对菌体相关成分进行识别从而促进固有免疫应答,与结核病的发生发展相关,而TLR3、TLR6、TLR7、TLR8、TLR10基因多态性与结核易感性存在一定关系,本文就上述研究进展进行综述。

一、TLRs SNP

TLRs可以广泛识别微生物结构中的多种病原相关分子(pathogen related molecular pattern, PAMPs)和从受损组织释放出来的危险相关分子(danger related molecular patterns, DAMPs)^[5],其主要表达在具有免疫功能的组织,包括脾脏和外周血细胞如肥大细胞、树突状细胞、巨噬细胞等^[6]。哺乳动物的TLRs家族包括13个成员,人类包含10个(TLR1~10),其中TLR3、TLR7、TLR8、TLR9位于细胞内^[6],TLR1、TLR2、TLR4、TLR5、TLR6位于细胞表面,而TLR10的细胞定位还未知。

TLR1、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有着重要作用。众所周知,结核分枝杆菌感染可以产生几种激活PRRs的分子。许多结核分枝杆菌的细胞壁成分(甘露聚糖、磷酸酯醇等)和非细胞壁成分(脂蛋白)都与TLRs的激活后启动固有免疫来抵御结核分枝杆菌的入侵有关^[2]。当TLRs基因发生变异导致其蛋白结构和功能异常不能正确识别结核分枝杆菌的病原相关分子模式时,就会导致结核易感。

二、TLRs SNP与结核易感性

1. TLR1的SNP与结核易感性:TLR1的SNP与结核易感性的研究较多,TLR1常见的SNP包括TLR1-S248N、TLR1-I602S、TLR1-H305L。

(1)TLR1-S248N(743A>G,rs4833095):是位于TLR1细胞外区域的第248位置的天冬酰胺被丝氨酸置换的变异,从而影响了TLR1蛋白质折叠、结合配体的效率以及其与TLR2的聚合。rs4833095与rs5743618存在连锁不平衡,TLR1的rs5743618位点变异影响其信号的传导,使NF- κ B表达降低,而TLR1的rs4833095位点变异影响的是受体在细胞表面的表达^[7]。2015年,Dittrich等^[8]的研究表明,在印度人群中TLR1-248N与TLR1-248S编码的蛋白质在结构上有所不同。248N基因型编码的蛋白结构中存在一个小小的口袋结构,是宿主重要的模体结构,如果缺乏就会损坏TLR2/1的聚合,导致不能成功激活信号传导通路,影响了宿主免疫,因

此,TLR1-248N在印度人口中是结核病的保护性基因($OR=0.690$, $95\%CI: 0.530 \sim 0.900$, $P=0.036$),携有其纯合子742AA(248N)基因的人群患结核病的风险明显降低($OR=0.570$, $95\%CI: 0.370 \sim 0.880$, $P=0.011$)。Ma等^[9]的研究中得出了同样的结论。TLR1-248N等位基因能够增加外周血单核细胞产生肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)。在体外试验中带有TLR1-248N的人胚肾细胞在MTB H37Rv的刺激下,能够表达更高的NF- κ B^[8]。另一项在印度的病例对照研究与此吻合,127名健康人与205名肺结核患者中,TLR1 rs4833095位置杂合子AG基因型频率在肺结核患者中为47%,在健康对照组中为61%,后者高于前者,差异有统计学意义($\chi^2=6.250$, $P=0.012$, $OR=0.560$, $95\%CI: 0.390 \sim 0.880$)。此杂合子基因型是抵抗疾病的保护性基因并且在肺结核患者中可以限制结核分枝杆菌的生长^[10]。TLR1 743AA和1805GG纯合子降低了TLR1受体的表达和功能,在一些低发病率的国家中使人更易患结核病^[11]。

(2)TLR1-I602S(1805 T>G,rs5743618):是rs5743618位点基因T突变为G导致受体细胞质膜侧602位置的丝氨酸突变成异亮氨酸,从而影响了结核易感性。等位基因G在一些人群中的频率很小(除了欧洲地区人群),其增加了患哮喘、因细支气管炎住院儿童患过敏性鼻炎和结核病的风险^[5]。在西班牙北部人群中的研究表明,TLR1-1805G等位基因和GG基因型在该人群中是肺结核易感性基因($OR=2.040$, $95\%CI: 1.260 \sim 3.310$, $P=0.005$),但是在印度人群中肺结核患者T等位基因频率为94.00%,等位基因G为0.06%,健康人的T携带率为90.00%,G为1.00%,健康人与肺结核患者间的基因频率无明显不同($P=0.090$),未发现与结核病的易感性相关。在非裔美国人中TLR1-602I基因型会增加结核病患病风险^[12]。中国华北地区,有研究发现TLR1-1850G的等位基因增加儿童的结核病患病风险^[13],TLR1-1850GT降低了单核细胞表面TLR1受体的表达。另外,用灭活的H37Rv刺激带有TLR1-1850GT基因型的儿童,结果显示产生TNF- α 和CXCL10的量降低,而IL-10水平升高^[13]。

(3)TLR1-H305L(rs3923647):是TLR1受体305位置的亮氨酸被组氨酸取代变异,从而使受体结构发生改变,导致受体可优先结合结核分枝杆菌配体,起到保护的作用。有研究表明,此基因座的纯合子TT基因型被BCG刺激后比杂合子AT和AA表达更高水平的 γ -干扰素(INF- γ)的mRNA($P=0.05$,单侧 t 检验),带有TT基因型的人患结核病风险比基因型AA和AT降低5倍^[14]。

2. TLR2的SNP与结核易感性:TLR2是被研究的最多的TLR,TLR2可以广泛识别病毒、真菌、寄生虫等成分,可以与TLR1、TLR4、TLR6形成二聚体,分别识别三酰脂肽、可溶性结核因子(soluble tuberculosis factor, STF)、结核分枝杆菌的38 kDa的糖脂蛋白抗原^[5,9]。TLR2/1的表达增加肠道结核分枝杆菌的感染和婴儿接种疫苗后固有免疫的激活与Th1极化。TLR2/4的表达使感染结核分枝杆菌的细胞更易死亡并产生耐药。另外TLR2能增加维生素D受体基因和维生素

D1 羟化酶的表达从而促进人类巨噬细胞抗微生物菌肽的产生,这种关系可能与TLR2抵抗结核分枝杆菌感染有关^[15]。TLR2的SNP包括TLR2-R753Q、TLR2-T597C、TLR2-P681H、TLR2-R677W。

(1)TLR2-R753Q(rs5743708):是受体TIR结构域(Toll/IL-1 receptor homologous region)的精氨酸被谷氨酰胺代替的变异,进而导致巨噬细胞对细菌多肽的应答减弱,从而使个体对结核病更易感。此位点带有A等位基因的个体更易感败血症、出现结核特异性反应^[5]。此位置氨基酸的置换在中国人群中是患结核病的危险因素,GA基因型在中国人群中与结核病的发生相关^[16],Guo和Xia^[17]的Meta分析结果显示,TLR2基因rs5743708基因多态性与结核病之间在等位基因模型($OR=2.801, 95\%CI: 2.130 \sim 3.683, P=0.000$)、纯合子模型($OR=5.795, 95\%CI: 1.982 \sim 16.941, P=0.001$)、杂合子模型($OR=2.786, 95\%CI: 2.003 \sim 3.877, P=0.000$)和隐性遗传模型($OR=5.568, 95\%CI: 1.907 \sim 16.255, P=0.002$)中均具有统计学关联。在高加索人群和亚洲人群中此位点突变是结核病的保护性基因^[17]。

(2)TLR2-T597C(rs3804099):是位于基因597位置的变异。在中国成年人中此基因的变异增加患肺结核病的易感性($OR=2.218, 95\%CI: 1.180 \sim 4.169, P=0.013$)^[18],但是Xue等^[19]的研究结果,中国西藏地区人群中此SNP位点可以降低患结核病的风险($OR=0.640, 95\%CI: 0.520 \sim 0.790, P=1.95 \times 10^{-5}$)。Thuong等^[20]的研究结果显示,TLR2的SNP位点rs3804099与粟粒性肺结核、结核性脑膜炎的易感性相关^[20]。在一项摩洛哥人群的调查中显示579TC基因型在健康人群中更流行($OR=0.650, 95\%CI: 0.45 \sim 0.940, P=0.04$)。单体型分析结果显示,TLR2 T-C-T(-16934T, +597C, +1349T)在肺结核患者中更普遍,但随后统计学分析结果显示,差异无统计学意义($OR=1.520, 95\%CI: 1.010 \sim 2.300, P=0.03, Pc=0.24$)^[21]。在一项中国汉族人群研究中T597C的突变率为31.70%,并不是肺结核发病的重要因素($P>0.05$),但可能与结核性胸膜炎发生有关^[22]。

(3)TLR2-P681H:是存在于蛋白质681位置氨基酸的变异。此位置氨基酸的不同会影响NF- κ B的激活并且阻碍了TLR2受体激活MyD88。此位点的变异在土耳其与结核病的易感性相关^[23]。

(4)TLR2-R677W:是存在于蛋白质677位置氨基酸的变异。677位置为色氨酸的个体受到结核分枝杆菌刺激后产生的IL-2水平低,进而影响了IFN- γ 通路的激活以及Th1免疫应答,最终使宿主对结核病易感^[23]。

另外,在对205例结核分枝杆菌潜伏感染者与422例健康人的对照研究结果显示,TLR2中rs3804100位置的CC基因型($OR=2.262, 95\%CI: 1.433 \sim 3.570$)和C等位基因($OR=1.566, 95\%CI: 1.223 \sim 1.900$)在潜伏感染患者中的频率明显高于健康组^[16]。

3. TLR4的SNP与结核易感性:TLR4被脂磷壁酸(lipoteichoic acid, LTA)和脂多糖(lipopolysaccharides, LPS)

激活时,两者首先结合在CD14受体簇,然后被转运到TLR4与之结合^[23]。已有研究显示,TLR4通过增强调节性T细胞的抑制功能,在调控炎症反应的过程中起着重要的作用^[24]。TLR4突变的小鼠在结核分枝杆菌感染后巨噬细胞的募集减少、抗炎细胞因子的分泌较少、限制细菌的能力减弱,更容易感染结核分枝杆菌而导致结核病的发生^[6]。在苏丹,rs1927911、rs5030725、rs7869402和rs1927906这4个位点的突变与结核病易感性相关^[6]。TLR4-D299G是位于LRR区域的变异,LRR区域的变异影响TLR4的磷酸化而影响下游信号分子的激活与传导,可以明显降低受体结合LPS后细胞因子的产生,从而使宿主更易发生结核病^[23]。有研究显示,在HIV感染的白种人中,将468名入组人员进行独立因素相关因素分析,其中与活动性肺结核易感有关的独立因素有同时感染HCV($OR=3.800, 95\%CI: 2.200 \sim 6.500$)、CD4基数($OR=0.996, 95\%CI: 0.994 \sim 0.998$)、TLR4-D299G($OR=2.570, 95\%CI: 1.180 \sim 5.610$)。在HIV阳性的高加索人种TLR4-D299G与活动性肺结核有更明显的相关性,是患结核病的危险因素^[25],在坦桑尼亚人群中得到了同样的结论^[24,26]。但曾经第一次在HIV阴性的冈比亚人群中研究TLR4-D299G SNP与结核病易感性,两者并没有关联^[24],随后在墨西哥人群中的研究得出了相同的结论^[27]。而在中国、韩国、日本、中国台湾地区并没有发现D299G的SNP位点^[23]。研究发现TLR4的rs4986791位置的AG基因型($OR=1.910, 95\%CI: 1.260 \sim 2.896, P=0.002$)和TLR4的rs7873784位置的GG基因型($OR=2.136, 95\%CI: 1.312 \sim 3.478, P=0.002$)与肺结核病的发生有关,此基因型影响受体细胞外蛋白结构域,影响了受体与配体的作用从而影响了固有免疫的应答^[16]。

4. TLR9的SNP与结核易感性:TLR9在抗结核分枝杆菌的过程中也起着重要的作用,其重要功能已经在敲除TLR9基因的小鼠模型中得以验证^[28]。有研究显示,在印度尼西亚的女性中,TLR9的rs352139位点纯合子AA与其结核病的易感性呈现出明显的相关性(AA vs. AG+GG: $OR=1.827, 95\%CI: 1.321 \sim 2.526, P=2.48E-04$)^[29],但在越南人口中TLR9的SNP位点rs352142的多态性与结核性脑膜炎的发生有强关联,rs352143位点的多态性与结核病的发生有关^[30],但是在高加索人和非洲地区肺结核患者中并未发现关联^[28-29]。在一项墨西哥印第安人中的研究显示,在TLR9基因rs352139的内含子区A等位基因增加了结核病的易感性($OR=1.750, 95\%CI: 1.150 \sim 2.670, Pc=0.010$)^[28]。

2015年,Wu等^[16]的研究表明,TLR9中rs5743836位置的TC基因型频率在潜伏结核分枝杆菌组明显高于健康组,得出rs5743836位置基因多态性增加结核分枝杆菌潜伏感染的风险的结论^[16]。

TLR9的rs187084位点的T-1486C SNP在肺结核病的发生过程中有一定作用,此位点的C等位基因增加TLR9的转录活性,使肺结核病的一个生物指标射线诱发干扰素蛋白10(interferon gamma-induced protein 10, IP-10)的水平升高,但是IFN- γ 和TNF- α 保护性细胞因子的表达在带有C等位基

因的细胞中明显少于带有T等位基因。而肺结核的介入治疗可以通过阻断IFN- γ 和IP-10的表达使INF- γ 的分泌增加,有助于耐药肺结核病的治疗^[31]。

5. 其他TLRs的SNP与结核易感性:TLR3在对结核分枝杆菌的应答过程中是通过诱导IL-10来上调抗炎机制^[6]。

TLR6识别脂质配体如脂磷壁酸、酰胺化脂肽如二酰化脂肽(Pam2)、STF。Randhawa等^[32]的研究表明,携有TLR6-745T等位基因的南非婴儿在注射BCG 10周后,外周血中IFN- γ ($P=0.030$)分泌量增加,TLR6-1083C的等位基因的南非婴儿在注射BCG 10周后,IFN- γ ($P=0.021$)和IL-2 ($P=0.008$)分泌水平均升高,但具体机制仍未知^[32]。

TLR7可被单链RNA激活,激活的TLR7可以诱导巨噬细胞自噬,限制结核分枝杆菌在巨噬细胞中的存活能力,从而预防结核分枝杆菌感染^[6]。关于TLR7诱导自噬的机制需要进一步研究。

TLR8与TLR7的结构十分相似,可识别病原体的单链RNA,两者均位于X染色体,所以对男性影响更大^[6,33]。研究显示,TLR7 IVS2-151A/TLR8-129C基因型的男性TLR8的表达量更少,但是对结核分枝杆菌的吞噬作用更强。TLR7 IVS2-151A/TLR8-129C单体型单核细胞TLR7或者TLR8的mRNA表达水平高,产生更多的细胞因子,最后得出带有TLR7 IVS2-151A/TLR8-129C基因型的人更易感结核病($OR=3.230, 95\%CI: 1.580 \sim 6.610, P=0.001$)^[34]。Wu等^[16]在中国人群的一项调查中显示,TLR8的rs3764879位置CC基因型在肺结核患者中明显高于健康人($OR=1.982, 95\%CI: 1.292 \sim 3.042$)^[16]。

Bulat-Kardum等^[35]的研究表明,在高加索人群中通过显性外显模型得出TLR10 SNP rs11096957的AA基因型与具有临床表现的肺结核发病风险相关($OR=1.389, 95\%CI: 0.998 \sim 1.950, P=0.048$),近些年的研究发现,TLR10的rs11096957位点若为A等位基因,则TLR10更易与TLR2形成二聚体,从而阻止TLR2/1和TLR2/6二聚体的形成,结果导致机体对结核分枝杆菌的应答减弱^[35]。

三、结语与展望

TLRs是识别结核分枝杆菌进而清除的重要结构。结核病的发生发展除了由于患者有明显的危险因素如糖尿病、艾滋病等,大部分是基因与环境的共同作用导致了疾病的发生。TLRs基因的多态性影响TLRs的蛋白折叠结构、受体表达水平、信号通路的传导以及某些免疫细胞因子的释放量,从而直接或间接地决定了宿主是否易感染结核分枝杆菌或者发展成为结核病。对TLRs的SNP的研究可以明确结核病易感基因,可以在未发病时通过基因的检测进行诊断和预防性治疗,或针对TLRs基因突变导致的蛋白结构的改变而找到抗结核分枝杆菌作用的新靶点,或者通过促进或抑制某些蛋白作用而增强药物、疫苗的敏感性,为结核病的诊断、预防和治疗提供理论依据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] WHO. Global tuberculosis report 2017 [R]. Geneva: World Health Organization, 2017.
- [2] Mishra A, Akhtar S, Jagannath C, et al. Pattern recognition receptors and coordinated cellular pathways involved in tuberculosis immunopathogenesis: Emerging concepts and perspectives [J]. Mol Immunol, 2017, 87: 240-248. DOI: 10.1016/j.molimm.2017.05.001.
- [3] Medapati RV, Suvvari S, Godi S, et al. NRAMPI and VDR gene polymorphisms in susceptibility to pulmonary tuberculosis among Andhra Pradesh population in India: a case-control study [J]. BMC Pulm Med, 2017, 17: 89. DOI: 10.1186/s12890-017-0431-5.
- [4] van Tong H, Velavan TP, Thye T, et al. Human genetic factors in tuberculosis: an update [J]. Trop Med Int Health, 2017, 22 (9): 1063-1071. DOI: 10.1111/tmi.12923.
- [5] Teräsjarvi J, Hakanen A, Korppi M, et al. Rapid detection of functional gene polymorphisms of TLRs and IL-17 using high resolution melting analysis [J]. Sci Rep, 2017, 7: 41522. DOI: 10.1038/srep41522.
- [6] Vu A, Calzadilla A, Gidfar S, et al. Toll-like receptors in mycobacterial infection [J]. Eur J Pharmacol, 2017, 808: 1-7. DOI: 10.1016/j.ejphar.2016.10.018.
- [7] Schurz H, Daya M, Möller M, et al. TLR1, 2, 4, 6 and 9 variants associated with tuberculosis susceptibility: a systematic review and Meta-analysis [J]. PLoS One, 2015, 10 (10): e0139711. DOI: 10.1371/journal.pone.0139711.
- [8] Dittrich N, Berrocal-Almanza LC, Thada S, et al. Toll-like receptor 1 variations influence susceptibility and immune response to *Mycobacterium tuberculosis* [J]. Tuberculosis (Edinb), 2015, 95(3): 328-335. DOI: 10.1016/j.tube.2015.02.045.
- [9] Ma X, Liu YH, Gowen BB, et al. Full-exon resequencing reveals toll-like receptor variants contribute to human susceptibility to tuberculosis disease [J]. PLoS One, 2007, 2 (12): e1318. DOI: 10.1371/journal.pone.0001318.
- [10] Sinha E, Biswas SK, Mittal M, et al. Toll-like Receptor 1743A>G, 1805T>G & Toll-like Receptor 6745C>T gene polymorphism and tuberculosis: a case control study of north Indian population from Agra (India) [J]. Hum Immunol, 2014, 75 (8): 880-886. DOI: 10.1016/j.humimm.2014.06.014.
- [11] Uciechowski P, Imhoff H, Lange C, et al. Susceptibility to tuberculosis is associated with TLR1 polymorphisms resulting in a lack of TLR1 cell surface expression [J]. J Leukoc Biol, 2011, 90(2): 377-388. DOI: 10.1189/jlb.0409233.
- [12] Oejo-Vinyals JG, Puente de Mateo E, Ausin F, et al. Human toll-like receptor 1 T1805G polymorphism and susceptibility to pulmonary tuberculosis in northern Spain [J]. Int J Tuberc Lung Dis, 2013, 17(5): 652-654. DOI: 10.5588/ijtld.12.0767.
- [13] Qi H, Sun L, Wu XR, et al. Toll-like receptor 1 (TLR1) gene SNP rs5743618 is associated with increased risk for tuberculosis in Han Chinese children [J]. Tuberculosis (Edinb), 2015, 95(2): 197-203. DOI: 10.1016/j.tube.2014.12.001.
- [14] Meyer CG, Reiling N, Ehm C, et al. TLR1 variant H305L associated with protection from pulmonary tuberculosis [J].

- PLoS One, 2016, 11 (5) : e0156046. DOI: 10.1371/journal.pone.0156046.
- [15] Faridgozar M, Nikouejad H. New findings of Toll-like receptors involved in *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. Pathog Glob Health, 2017, 111 (5) : 256–264. DOI: 10.1080/20477724.2017.1351080.
- [16] Wu LL, Hu Y, Li DG, et al. Screening toll-like receptor markers to predict latent tuberculosis infection and subsequent tuberculosis disease in a Chinese population [J]. BMC Med Genet, 2015, 16: 19. DOI: 10.1186/s12881-015-0166-1.
- [17] Guo XG, Xia Y. The rs5743708 gene polymorphism in the TLR2 gene contributes to the risk of tuberculosis disease [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(9): 11921–11928.
- [18] Zhao Y, Bu H, Hong K, et al. Genetic polymorphisms of CCL1 rs2072069 G/A and TLR2 rs3804099 T/C in pulmonary or meningeal tuberculosis patients [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8 (10): 12608–12620.
- [19] Xue X, Qiu Y, Jiang DB, et al. The association analysis of TLR2 and TLR4 gene with tuberculosis in the Tibetan Chinese population [J]. Oncotarget, 2017, 8 (68) : 113082–113089. DOI: 10.18632/oncotarget.22996.
- [20] Thuong NTT, Hawn TR, Thwaites GE, et al. A polymorphism in human TLR2 is associated with increased susceptibility to tuberculous meningitis [J]. Genes Immun, 2007, 8 (5) : 422–428. DOI: 10.1038/sj.gene.6364405.
- [21] Arji N, Busson M, Iraqi G, et al. Genetic diversity of TLR2, TLR4, and VDR loci and pulmonary tuberculosis in Moroccan patients [J]. J Infect Dev Ctries, 2014, 8 (4) : 430–440. DOI: 10.3855/jidc.3820.
- [22] 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 [J]. 中国防痨杂志, 2011, 33 (4): 204–208.
- Che NY, Jiang SW, Gao TJ, et al. Relationship between toll-like receptor 2 gene polymorphism and pulmonary tuberculosis in Chinese Han population [J]. Chin J Antituberculosis, 2011, 33 (4): 204–208.
- [23] Thada S, Valluri VL, Gaddam SL. Influence of Toll-like receptor gene polymorphisms to tuberculosis susceptibility in humans [J]. Scand J Immunol, 2013, 78 (3) : 221–229. DOI: 10.1111/sji.12066.
- [24] Newport MJ, Allen A, Awomoyi AA, et al. The toll-like receptor 4 Asp299Gly variant: no influence on LPS responsiveness or susceptibility to pulmonary tuberculosis in The Gambia [J]. Tuberculosis (Edinb), 2004, 84 (6) : 347–352. DOI: 10.1016/j.tube.2004.02.001.
- [25] Pulido I, Leal M, Genebat M, et al. The TLR4 ASP299GLY polymorphism is a risk factor for active tuberculosis in Caucasian HIV-infected patients [J]. Curr HIV Res, 2010, 8 (3) : 253–258. DOI: 10.2174/157016210791111052.
- [26] Ferwerda B, Kibiki GS, Netea MG, et al. The toll-like receptor 4 Asp299Gly variant and tuberculosis susceptibility in HIV-infected patients in Tanzania [J]. AIDS, 2007, 21 (10) : 1375–1377. DOI: 10.1097/QAD.0b013e32814e6b2d.
- [27] Rosas-Taraco AG, Revol A, Salinas-Carmona MC, et al. CD14C (-159) T polymorphism is a risk factor for development of pulmonary tuberculosis [J]. J Infect Dis, 2007, 196 (11) : 1698–1706. DOI: 10.1086/522147.
- [28] Torres-García D, Cruz-Lagunas A, Figueroa MCCS, et al. Variants in toll-like receptor 9 gene influence susceptibility to tuberculosis in a Mexican population [J]. J Transl Med, 2013, 11: 220. DOI: 10.1186/1479-5876-11-220.
- [29] Kobayashi K, Yuliwulandari R, Yanai H, et al. Association of TLR polymorphisms with development of tuberculosis in Indonesian females [J]. Tissue Antig, 2012, 79 (3) : 190–197. DOI: 10.1111/j.1399-0039.2011.01821.x.
- [30] Graustein AD, Horne DJ, Arentz M, et al. TLR9 gene region polymorphisms and susceptibility to tuberculosis in Vietnam [J]. Tuberculosis (Edinb), 2015, 95 (2) : 190–196. DOI: 10.1016/j.tube.2014.12.009.
- [31] Bharti D, Kumar A, Mahla RS, et al. The role of TLR9 polymorphism in susceptibility to pulmonary tuberculosis [J]. Immunogenetics, 2014, 66 (12) : 675–681. DOI: 10.1007/s00251-014-0806-1.
- [32] Randhawa AK, Shey MS, Keyser A, et al. Association of human TLR1 and TLR6 deficiency with altered immune responses to BCG vaccination in South African infants [J]. PLoS Pathog, 2011, 7(8): e1002174. DOI: 10.1371/journal.ppat.1002174.
- [33] Dalgic N, Tekin D, Kayaalti Z, et al. Relationship between toll-like receptor 8 gene polymorphisms and pediatric pulmonary tuberculosis [J]. Dis Markers, 2011, 31 (1) : 33–38. DOI: 10.3233/DMA-2011-0800.
- [34] Lai YF, Lin TM, Wang CH, et al. Functional polymorphisms of the TLR7 and TLR8 genes contribute to *Mycobacterium tuberculosis* infection [J]. Tuberculosis (Edinb), 2016 (98) : 125–131. DOI: 10.1016/j.tube.2016.03.008.
- [35] Bulat-Kardum LJ, Etokebe GE, Lederer P, et al. Genetic polymorphisms in the Toll-like receptor 10, interleukin (IL) 17A and IL17F genes differently affect the risk for tuberculosis in Croatian population [J]. Scand J Immunol, 2015, 82 (1) : 63–69. DOI: 10.1111/sji.12300.

(收稿日期: 2018-03-03)

(本文编辑: 万玉立)