

# 布鲁氏菌病的免疫逃逸机制及基因多态性的研究进展

苏霄<sup>1</sup>,赵世刚<sup>1,2</sup>

**摘要:**布鲁氏菌病是世界范围内最常见的人兽共患传染病之一。它由胞内致病菌布鲁氏菌引起,以动物为主要宿主,人类是其第二主要宿主。布鲁氏菌能够在宿主细胞内存活和复制,通过表达不同的毒力因子和使用各种逃逸策略来逃避宿主的免疫反应,这导致了一部分布鲁氏菌病可以由急性演变到慢性从而造成疾病的迁延不愈,给患者带来严重的经济负担。基因变异的研究证实了基因多态性对人类布鲁氏菌病易感性的预期影响。由于目前布鲁氏菌病的临床表现多样,还没有批准的人类疫苗,而且治疗方法尚不确定,有复发的危险。本文重点总结了布鲁氏菌逃逸免疫系统的方法及基因多态性对疾病的可能影响,以期对未来的诊断及预防提供线索。

**关键词:**布鲁氏菌病;毒力因子;逃逸策略;免疫机制;基因多态性

中图分类号:R378.5

文献标识码:A

文章编号:1002-2694(2020)12-1029-09

## Advances in understanding of the immune escape mechanism and genetic polymorphism in brucellosis

SU Xiao<sup>1</sup>, ZHAO Shi-gang<sup>1,2</sup>

(1. Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China;

2. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010050, China)

**Abstract:** Brucellosis is one of the most common zoonotic infectious diseases worldwide. It is caused by the intracellular pathogen *Brucella*, with non-human animals as the main host, and humans as the second main host. *Brucella* can survive and replicate in host cells by expressing different virulence factors and using various strategies to evade the host's immune response. Thus, brucellosis can change from acute to chronic, and the disease can continue unhealed and cause severe economic burden for patients. Studies of genetic variation have confirmed the expected effects of genetic polymorphisms on human brucellosis susceptibility. Because of the diverse clinical manifestations of brucellosis, there is no approved human vaccine, the treatment methods are uncertain, and there is a risk of recurrence. This article focuses on the mechanisms through which *Brucella* evades the immune system and the possible effects of genetic polymorphisms on the disease, with an aim of providing clues for future diagnosis and prevention.

**Keywords:** brucellosis; virulence factors; escape strategy; immune mechanism; genetic susceptibility

Supported by the Inner Mongolia Autonomous Region Science and Technology Innovation Leading Project(No.KCBJ2018023); Corresponding author: Zhao Shi-gang, Email: shigang\_zhao@126.com

## 1 研究背景

布鲁氏菌病又称马耳他热,波状热,地中海热等,是由布鲁氏菌属引起的全球严重的自然疫源性

内蒙古自治区科技创新引导项目资助(No.KCBJ2018023)

通讯作者:赵世刚,Email: shigang\_zhao@126.com;

ORCID: 0000-0001-6678-3210

作者单位:1.内蒙古医科大学附属医院,呼和浩特 010050;

2.内蒙古医科大学附属医院神经内科,呼和浩特 010050

人兽共患病之一<sup>[1]</sup>。该病在我国被列为乙类法定报告传染病,它在东北、内蒙古、西北等牧区曾广泛流行,上世纪 70—80 年代末疫情趋于下降,但自 90 年代,发病人数逐年增多,成为我国发病数增长速度最快的传染病之一,近年来布鲁氏菌病呈现由牧区向非牧区转移,由职业人群向非职业人群扩散的趋势,使我国疫情防治面临严峻形势<sup>[2]</sup>。由于缺乏有效的治疗方法,该病容易迁延不愈,此文章的目的是

收集该病慢性感染形成的可能原因,包括毒力因子、逃逸机制、机体免疫反应的新变化。此外,收集了与布鲁氏菌病易感性及慢性感染形成有关的基因多态性的问题,这在以前的综述中较少提及。

## 2 布鲁氏菌病原学特征

布鲁氏菌是一种革兰染色阴性、需氧、非运动兼性细胞内寄生的短状杆菌或球状杆菌。布鲁氏菌根据致病性和宿主的不同可以分为 6 个种,即马耳他布鲁氏菌(羊种布鲁氏菌,*B.mellitensis*)、流产布鲁氏菌(牛种布鲁氏菌,*B.abortus*)、猪种布鲁氏菌(*B.suis*)、绵羊附睾种布鲁氏菌(*B.ovis*)、沙林鼠种布鲁氏菌(*B.neotormae*)、犬种布鲁氏菌(*B.canis*)<sup>[3]</sup>。造成人类感染的主要有 3 种:*B.melitensis*、*B.abortus* 和 *B.suis*,其中由大卫·布鲁斯发现的布鲁氏菌是引起人类布鲁氏菌病的主要原因<sup>[4]</sup>。但仍有罕见的布鲁氏菌属能感染人类,例如从海洋生物分离的 2 种布鲁氏菌种属 *B.ceti*(鲸类海洋布鲁氏菌)和 *B.pinipialis*(鳍足类海洋布鲁氏菌)<sup>[5]</sup>。此外,还有菌株 BO1 和菌株 BO2,作为非典型菌株分别从患有乳房植入物感染的人类患者和肺炎患者的肺活检中分离出来<sup>[6-7]</sup>。

## 3 布鲁氏菌感染宿主时的免疫特性

在感染的最初 1 h,很少有生物能够在巨噬细胞内部氧自由基的攻击下幸存。但布鲁氏菌可以在巨噬细胞内部的吞噬体中存活并持续存在,从而导致慢性布鲁氏菌病。布鲁氏菌的致病性在很大程度上取决于入侵宿主的能力及在细胞内复制单位中繁殖的能力<sup>[8]</sup>。布鲁氏菌具有不同的毒力因子,使细菌可以在胞内长期存活造成感染状态。据报道,在体外模型中,有许多毒力因子参与了布鲁氏菌的逃逸机制,这里仅报道在大多数体外和体内实验模型中对形成长期感染有明显作用的毒力因子。这些毒力因子的发现可能对开发疫苗具有至关重要的影响。

### 3.1 毒力因子

**3.1.1 脂多糖(lipopolsaccharide, LPS)** 革兰氏阴性菌外膜中存在的 LPS 是布鲁氏菌的主要致病因子。LPS 包含脂质 A、寡糖核心和 O 抗原。在布鲁氏菌属中,脂质 A 比其他肠杆菌科中的脂质更长,导致其与 TLR-4 的相互作用显着降低从而减少了促炎症因子的产生,使其不易被免疫系统消灭<sup>[9]</sup>。根据 LPS 的 O-抗原的不同,布鲁氏菌属可以分为粗糙型和光滑型。光滑型菌株通过与脂质筏相互作用可以抑制巨噬细胞中的吞噬体-溶酶体融合从而

影响巨噬细胞的杀菌作用。LPS 增强了对于抗菌素阳离子肽(如 a-防御素、NP-2 和乳铁蛋白)以及一氧化氮(NO)<sup>[10]</sup>、自由基和溶菌酶的抗性,使具有非内毒素性质 LPS 的布鲁氏菌在宿主的抗菌攻击下表现的更稳定,并阻止免疫介体的合成<sup>[11]</sup>。因此,脂多糖是布鲁氏菌渗透到宿主细胞和避免被免疫系统杀死的重要成分。

**3.1.2 BvrR / BvrS** 布鲁氏菌毒力相关调控(BvrS)和感觉(BvrR)蛋白组成布鲁氏菌二组分调节系统。它对溶酶体中布鲁氏菌的黏附、渗透、侵袭和逃逸起到了重要作用<sup>[12]</sup>。此外,该系统还控制细胞表面蛋白(例如 Omp25 和 Omp22)的表达<sup>[13]</sup>。

### 3.1.3 IV 型分泌系统相关毒力因子

**3.1.3.1 VirB 操纵子编码的 IV 型分泌系统(T4SS)** T4SS 参与布鲁氏菌对宿主细胞的黏附,内化,细胞内运输和复制过程。T4SS 是一个多蛋白复合物家族,由 12 个跨越被膜的多蛋白复合物 VirB1-12 构成,可以在细菌外膜上形成一个“管道”,当装配完成后布鲁氏菌就会向宿主细胞“注射”效应蛋白操控细胞的信号通路和应激反应。目前已经确定了 11 种 IV 型分泌系统效应蛋白,其中有 3 种蛋白功能较清楚,Btp1 蛋白可以引发宿主免疫相关蛋白 E3 介导磷酸化 TIRAP 分子的降解。TIRAP 是 TLR2 和 TLR4 信号通路的关键分子,该分子的降解会弱化布鲁氏菌感染过程中免疫应答信号的传导,从而有利于胞内生存<sup>[14]</sup>。RicA 和 CstA 与自噬溶酶体和胞内运输的形成有关<sup>[15]</sup>。T4SS 还通过转运效应分子和中和细胞内的酸性环境来促成布鲁氏菌复制位的建立和细胞内存活。已经证明 T4SS 缺陷的突变布鲁氏菌不能在小鼠模型体内建立持续感染。

**3.1.3.2 VirJ** VirJ 编码一种参与细胞质复制的蛋白质,该蛋白质位于周质区域。这种蛋白质在两种 IV 型分泌系统(SepA 和 Bpe123)中起着至关重要的作用。另外,它可以与 VirB 操纵子编码 IV 型分泌系统(T4SS)的中心组件形成复合体,因此 VirJ 是分泌平台的一部分<sup>[16]</sup>。

**3.1.3.3 LuxR 型转录调控子** LuxR 型转录调控因子主要对细菌密度感应系统的变化做出应答,其中 VjbR 和 BlxR 对 T4SS 也产生影响。VjbR 能诱导 100 多个基因表达,其包括外膜蛋白、virB 操纵子、环 β-1,2 葡聚糖合成酶 Cgs 等<sup>[17]</sup>。另一 LuxR 型调控因子 BlxR 影响 virB 操纵子的表达和鞭毛基因的合成<sup>[18]</sup>。

**3.1.4 环状 β-1,2-葡聚糖(CbG)** CbG 为布鲁氏

菌细胞内存活提供必需的渗透压。这些葡聚糖在宿主细胞膜上的脂筏中起作用,并通过与溶酶体的融合来调节含有布鲁氏菌的液泡成熟促进其逃逸。因此,这种毒力因子在布鲁氏菌与脂筏的相互作用和布鲁氏菌的复制中起作用<sup>[19]</sup>。

**3.1.5 热休克蛋白 60(Hsp60)** Hsp60 是布鲁氏菌表面表达的伴侣蛋白家族的一员,在入侵前与巨噬细胞表面上一种细胞病毒蛋白 PrP<sup>C</sup> 结合,从而促进布鲁氏菌与宿主细胞的黏附和细胞内复制<sup>[20]</sup>。

**3.1.6 布氏小体形成相关毒力因子** 布鲁氏菌容易造成慢性持续性感染的关键特性是其能够适应细胞内营养不良、低氧、酸性 pH 和活性氧攻击的环境。这主要得益于布鲁氏菌可以在细胞内形成一种叫布氏小体的复制单位,在这个复制单位中,它可以生活在被感染的细胞中以完成感染周期。而布氏小体的形成主要得益于布鲁氏菌中各种毒力因子的存在,下面对这些毒力因子做一概述。

**3.1.6.1 过氧化氢酶(CAT)** 可以将 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 氧化为 H<sub>2</sub>O 和 O<sub>2</sub> 从而保护细菌免受细胞内氧化剂的侵害<sup>[21]</sup>。

**3.1.6.2 超氧化物歧化酶(SOD)** 可以将超氧化物分解成氧气和过氧化氢 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 从而排除内源性活性氧的毒性作用,保护布鲁氏菌免受氧化杀伤<sup>[21]</sup>。

**3.1.6.3 尿素酶** 可以将尿素水解成碳酸和两分子氨从而降低所在环境的 pH 值,为布鲁氏菌的生存提供适宜的酸性环境<sup>[22]</sup>。

**3.1.6.4 烷基过氧化氢还原酶(ahpc&D)** 可以对布鲁氏菌有氧代谢产生的 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 和氢过氧化物进行解毒从而防止氧化和氮氧化物的损伤<sup>[23]</sup>。

**3.1.6.5 细胞色素氧化酶(cydDCAB)** 表达与适应细胞内低氧张力环境相关的基因,防止 ROS 的产生并在布氏小体中起解毒作用,从而促进布鲁氏菌在细胞内生长<sup>[24]</sup>。

**3.1.6.6 一氧化氮还原酶(norD)** 包含 4 种反硝化酶硝酸还原酶(Nar)、一氧化氮还原酶(Nir)、一氧化氮还原酶(Nor)和一氧化二氮还原酶(Nos)帮助布鲁氏菌在低氧压力下存活并缓解 NO 的毒性作用<sup>[25]</sup>。

**3.1.6.7 布鲁氏菌毒力因子 A(BvfA)** 可以被调节以应对细胞内酸性 PH 或巨噬细胞的攻击从而形成布鲁氏菌在细胞内存活及复制的布氏小体<sup>[22]</sup>。

**3.1.6.8 Nramp1 基因** 在最初阶段参与激活巨噬细胞和先天免疫应答,诱导多种对巨噬细胞有影响的蛋白<sup>[26]</sup>,将吞噬体的 pH 调节至酸性范围。

**3.2 免疫逃逸策略** 虽然在感染的第 1 小时内 90%以上的布鲁氏菌会被杀死,但仍有一部分会存

活下来并在被感染的细胞中复制<sup>[27]</sup>。这主要得益于布鲁氏菌利用多种策略来逃避免疫应答机制,从而在宿主体内建立持续感染。下面对这些策略做一概述。

**3.2.1 逃避先天性免疫** 先天性免疫系统对早期控制细菌复制和成功根除细菌至关重要,但布鲁氏菌采用“隐蔽”的策略来应对先天免疫系统,避免了模式识别受体(PRR)的识别和随后强烈的炎症反应<sup>[28]</sup>。布鲁氏菌缺乏明显的毒力因子,其表面的脂多糖(LPS)、脂蛋白、脂质、鞭毛等都是较弱的固有免疫诱导剂,可以在某种程度上逃避 PRRs 的识别<sup>[29]</sup>。如 LPS 中的脂质 A 相比肠杆菌科具有更长的脂肪酸链(C28),因此大大减少了对 TLR4 的刺激并且减弱自身的毒性。VI 抗原在 LPS 周围形成的被膜可限制其与 TLR4 的接触从而减少了对免疫系统的刺激<sup>[30]</sup>。LPS 的 O-抗原缺乏自由羟基,因此不能与补体 C3 结合,抑制了 C3a 和 C5a 的生成,造成 C3 补体系统的攻击减少和促炎细胞因子的产生<sup>[31]</sup>。因为布鲁氏菌的鞭毛缺乏激活 TLR5 的结构域从而无法激活由 TLR5 介导的炎症反应<sup>[32]</sup>。这都为布鲁氏菌控制布氏小体(Brucella-containing vacuole, BCV)到达内质网(endoplasmic reticulum, ER)处建立复制小室提供了时间。

### 3.2.2 调节获得性免疫

**3.2.2.1 干扰细胞因子产生** 在感染的后期,适应性免疫是机体清除感染,建立具有记忆功能特异性免疫的重要途径。然而布鲁氏菌进化出“干扰”的策略,干扰从先天性免疫系统到获得性免疫系统的信息传递,从而影响 DCs 的功能以逃避宿主的免疫反应。已有研究表明,感染布鲁氏菌的 DC 中 MHC II 类分子、CD86 和 CD80 的表达量降低,降低了其向特异性 T 细胞提呈抗原的能力从而抑制了促炎细胞因子(如 IL-12、TNF- $\alpha$ )的分泌<sup>[33]</sup>。干扰素- $\gamma$  介导的 I 型免疫反应对于清除布鲁氏菌是必不可少的。最近的研究表明,Btp1/TcpB、BrLPS 和 PrpA 是与宿主免疫机制相互作用的重要免疫调节分子,其有能力抑制干扰素  $\gamma$  的分泌,增加 IL-10 的分泌,从而影响 Th1 型免疫反应<sup>[34]</sup>。除此之外,布鲁氏菌通过减少 IL-12 的分泌和阻止受感染的 DC 激活 T 细胞来干扰保护性 Th1 免疫反应的建立<sup>[35]</sup>。并且,未成熟的 DC 与 CD4+ 幼稚 T 细胞的接触可能诱导调节性 T 细胞(Treg)活动,并通过转化生长因子  $\beta$  阻止 Th1 型反应<sup>[36]</sup>。这些发现表明,布鲁氏菌可以通过干扰细胞因子的分泌,以逃避适应性免疫。

### 3.2.2.2 干扰模式识别受体 模式识别受体(pat-

tern recognition receptor, PRR)是一类主要表达于固有免疫细胞表面可识别一种或多种 PAMP 的识别分子(包括表面识别受体家族 TLR、胞内受体家族如 NOD 样受体家族和 AIM2 受体)。TLR 信号通路是产生促炎性细胞因子的主要信号通路。赵世刚等人证实在布鲁氏菌病急性期 TLR 相关识别受体及分子通路与慢性期发生了显著变化<sup>[37]</sup>。布鲁氏菌利用其分泌蛋白干扰受感染 DCs 的 TLR 路径,以阻碍 DCs 的成熟。布鲁氏菌分泌的效应蛋白 TcpB/Btp1 可以诱导信号蛋白 MAL 的泛素化降解从而干扰 TLR2 和 TLR4 信号传导,以此阻断由其激活的炎症反应。另外 TcpB/Btp1 还可以抑制树突状细胞成熟,阻断 MyD88 信号通路,以减少 TNF- $\alpha$  和 IL-12 的分泌,并降低慢性感染期间的 CTL 细胞毒性利于细菌的胞内寄生和繁殖<sup>[35]</sup>。最近几年的研究发现胞内受体家族如 NOD 样受体家族和 AIM2 受体在识别和清除布鲁氏菌的过程中也起到了重要的作用。但相关研究大多基于基础实验未在人体得到证实。TLR 诱导 IL-1b 和 IL-18 细胞因子的前体形式表达,此后,依赖 NLR 的 caspase-1 激活从而调节其蛋白水解过程和释放<sup>[38]</sup>。最近,AIM2 被确定为一种新型的细胞内受体,参与病毒和细菌感染过程,它识别胞质内病原体 DNA 从而激活炎症小体。鉴于布鲁氏菌的胞内生存特性,胞内识别受体可能在形成布鲁氏菌慢性感染过程中起到重要作用,对其调控因素的研究可能有助于防止布鲁氏菌病由急性期向慢性期转变。

**3.2.3 自噬途径的选择性颠覆** 自噬是一种重要的宿主防御机制,可以用以消除胞内寄生菌。然而,有些细菌可以改变宿主细胞自噬来保护自身的生存或抑制自噬体的形成。最近的证据表明自噬相关蛋白在内质网衍生型 BCV(rBCV)的形成中发挥关键作用,并有助于其完成细胞内生命周期,布鲁氏菌颠覆了宿主细胞膜的运输途径<sup>[39]</sup>。依赖 Yip1A 的 IRE1 $\alpha$  的激活上调了 Sar1 和 COPII 的表达,导致依赖 ATG9 和 WiPI 的大空泡形成<sup>[40]</sup>。这些发现表明布鲁氏菌病中 IRE1 $\alpha$  的表达促进了自噬起源空泡的形成,这些空泡将含有布鲁氏菌的液泡(eBCV)转化为 rBCV<sup>[41]</sup>。这些发现表明,自噬蛋白的启动在 rBCV 向 aBCV 的转化过程中起重要作用,而 Yip1A 在布鲁氏菌的复制和 rBCV 的生物发生过程中也是必需的。因此,“颠覆”自噬是布鲁氏菌对抗宿主免疫应答的重要策略。

**3.2.4 抑制细胞凋亡** 细胞凋亡指为维持内环境稳定,由基因控制的细胞程序性死亡。抑制凋亡是

布鲁氏菌维持细胞内复制生态位的重要策略。布鲁氏菌以特定的钙依赖性方式显著提高了 Nedd4 活性,进而提高了钙蛋白酶 2 的降解并抑制巨噬细胞凋亡<sup>[42]</sup>。A20 的上调抑制了 NF- $\kappa$ B 信号通路,从而抑制了 caspase-8 依赖性的巨噬细胞凋亡,达到了促进细菌的细胞内生长的目的<sup>[43]</sup>。此外,受布鲁氏菌感染的中性粒细胞和单核细胞具有显著上调各种黏附分子(如 CD106 和 CD54)的能力,从而抑制了这些细胞的凋亡<sup>[44]</sup>。总的来说,这些证据表明抑制凋亡是布鲁氏菌逃避免疫反应完成细胞内复制的一种策略。

**3.2.5 小分子非编码 RNA 在布鲁氏菌感染中的作用** miRNAs 是小分子非编码 RNA 的一部分,参与调控基因表达、细胞凋亡和信号转导。有证据显示,布鲁氏菌 miRNAs 可能在细菌逃逸免疫反应中起着重要的作用。Casewell 等报道 *B. abortus* miRNAs、abcR1 和 abcR2 在布鲁氏菌致病性和慢性感染中发挥重要作用<sup>[45]</sup>。有证据显示在受布鲁氏菌感染细胞中 miR-92a、miR-93、let-7b、miR-1981 和 miR-181b 等几种 miRNAs 与模拟感染细胞有差异表达,并认为这些 miRNAs 可能参与了免疫应答机制、自噬和凋亡<sup>[46]</sup>。Budak 等人发现与急性布鲁氏菌病相比,慢性病患者的 CD4 $^{+}$  T 细胞中 28 种 miRNA 的表达水平发生了显著改变,其中有 27 种以某种方式参与了 MAPK 信号通路、肌动蛋白细胞骨架的调节、内质网的内吞作用和内质网中的蛋白加工等过程,但在急性病例中未表达<sup>[47]</sup>。这些发现都暗示了 miRNA 可能在慢性布鲁氏菌病形成过程中起作用。

## 4 宿主免疫机制及新发现

**4.1 先天免疫反应** 先天免疫反应是针对病原体的非特异性反应。在针对布鲁氏菌的初始免疫反应中,巨噬细胞和树突状细胞首先吞噬细菌然后将病原体衍生肽呈递给幼稚的 T 细胞以促进适应性免疫。在感染部位,中性粒细胞在先天免疫应答的早期阶段起到作用,在吞噬过程中,其向吞噬体递送抗菌颗粒,当颗粒融合后,释放出裂解酶和活性氧,从而杀死布鲁氏菌。先天性淋巴细胞包括自然杀伤(NK)细胞,NK T 细胞和 CDT 细胞能够识别不受 MHC 限制的非肽抗原<sup>[48]</sup>,通过促进颗粒和 Fas 配体介导的细胞毒性,活化巨噬细胞,产生 IFN- $\gamma$  以及分泌颗粒素和 cathelicidin 抗菌肽来抑制布鲁氏菌在细胞内存活。Fas-FasL 的相互作用会导致被感染的巨噬细胞死亡<sup>[49]</sup>。最近,已证明布鲁氏菌直

接与血小板相互作用并触发其活化。血小板通过促进布鲁氏菌侵袭巨噬细胞而参与早期感染。它们还可以与感染的巨噬细胞建立复合物并充当载体。此外,血小板在巨噬细胞感染期间增加 IL-1b、TNF- $\alpha$ 、IL-8 和巨噬细胞化学引诱子蛋白-1(MCP-1)的水平,并降低 IL-10 的水平。血小板可以调节布鲁氏菌介导的巨噬细胞感染,并促进炎症发生<sup>[50]</sup>。

**4.2 适应性免疫** 适应性免疫是消除布鲁氏菌的第二道防线。吞噬细胞吞噬布鲁氏菌后,将 MHC-I 和 II 相关的细菌肽呈递给 T 淋巴细胞,T 细胞通过其表面的受体识别肽-MHC 复合物从而被激活,随后在抗原呈递细胞(APC)分泌的 IL-12 作用下,由幼稚 T 细胞分化为 T 辅助 1 型(Th1)细胞。Th1 细胞产生的 IL-2 和 IFN- $\gamma$  对于清除布鲁氏菌至关重要。IFN- $\gamma$  负责激活巨噬细胞的抗菌能力,提高 APC 上抗原呈递和共刺激分子的表达,动员细胞毒性 T 淋巴细胞(CTL)介导的细胞毒性和细胞凋亡<sup>[51]</sup>。因此,IFN- $\gamma$  是引发针对布鲁氏菌免疫应答的关键细胞因子。Th1 反应的任何紊乱都可能导致慢性布鲁氏菌病的发生并导致不良预后的发生。B 淋巴细胞是人体免疫功能的关键细胞,由于其具有免疫调节作用,因此被认为是布鲁氏菌最常见的细胞内生态位。Goenka 等人认为在布鲁氏菌感染过程中 B 细胞可能增加 IFN- $\gamma$  的产生并清除布鲁氏菌,其还发现 B 细胞中 IL-10 和 TGF- $\beta$  在清除布鲁氏菌感染过程中起到积极作用<sup>[52]</sup>。鉴于之前研究显示慢性感染中 TGF- $\beta$  会增加,而布鲁氏菌感染的

B 细胞会产生大量的 TGF- $\beta$ ,证明 B 细胞与慢性布鲁氏菌病可能有关<sup>[53]</sup>。在布鲁氏菌感染的早期阶段,Th1 细胞表达高水平,而在随后的阶段,TH2 细胞表达水平增高,继而产生 IL-4、5、10 和 13<sup>[54]</sup>,在慢性感染的阶段检测到高水平的 IL-5 和 TGF- $\beta$  以及低水平的 IFN- $\gamma$ 。因此,免疫反应中细胞因子的极化表现或许可以表明布鲁氏菌病的进展过程<sup>[55]</sup>。Ganji 等人提出,与急性布鲁氏菌病相比,慢性布鲁氏菌病中具有 CD25 /FoxP3 $\beta$  表型的调节性 T 细胞(Tregs)减少,调节性 T 细胞数量的减少导致了 T 细胞无反应和慢性感染的发生<sup>[56]</sup>。有报道显示,在活跃的人布鲁氏菌病中,调节性 T(Treg)细胞数量增加,并且在成功治疗后下降<sup>[57]</sup>。另一方面,由于共刺激信号不足,慢性感染患者的 CD25/Fox P3 $\beta$ Treg 细胞显著减少,导致无法发挥作用<sup>[58]</sup>。

## 5 基因多态性与布鲁氏菌病的相关性

细胞因子基因编码区和非编码区的多态性可能影响细胞因子的产生水平,从而对免疫反应产生影响,这可能导致慢性布鲁氏菌病的发生。有研究已经鉴定出易患布鲁氏菌病的风险基因或可能的基因多态性,例如 TGF- $\beta$ 1、TNF- $\alpha$ (308)、IL-6(174) 和 IFN- $\gamma$ (t874)。TGF  $\beta$ 1 和 IL-10 与布鲁氏菌病的耐药性相关,HLA-B27 与慢性布鲁氏菌病有关<sup>[59]</sup>。此前的综述中有关报道较少,在此对与布鲁氏菌病形成可能相关的基因多态性的问题做一简单罗列。见表 1。

表 1 分析单核苷酸多态性(SNPs)与布氏杆菌病的关联性和特性

Tab.1 Associations and characteristics of the single nucleotide polymorphisms (SNPs) analyzed

基因	单核苷酸多态性或单倍体型	功能效应	OR 值(95%CI)	P 值	参考文献
E 选择素	A/C(Ser128Arg)	易感	1.9 (1.1-3.2)	0.01	拉菲等人 <sup>[60]</sup>
L 选择素	Phe206Leu	易感	6.53 (1.5-28.8)	0.005	拉菲等人 <sup>[61]</sup>
TGF- $\beta$	密码子(10-25):T+869CG+915C 密码子(10-25):TT/GG 基因型 密码子 10 位于 CC 基因型 868 C/T; 密码子(10~25): TT/GG	易感 易感 易感 易感	9.98 (6.24-5.98), 1.6 (1.1-2.42) 1.99 (1.05-3.80) 0.19 (0.02-1.10)	<0.001 0.02,0.03 0.023;0.038 塞班尼娅等人 <sup>[64]</sup>	拉菲等人 <sup>[62]</sup> 布拉沃等人 <sup>[63]</sup> 赫达阿蒂扎德-奥姆兰等人 <sup>[65]</sup>
IFN- $\gamma$	A5644G T +874A: A/AA 基因型 +874A/A T +874A/A: AA 基因型; 等位基因 T/A 单体型(+874/UTR5644)	易感 易感 易感 易感 易感	3.45 (1.26-7.94) 2.35 (1.03-5.49) 2.17 (1.05-4.51) 2.588(1.313-5.104); 1.575(1.124-2.216)	0.000 4 0.026 0.023 0.006; 0.000 1	赫达阿蒂扎德-奥姆兰等人 <sup>[65]</sup> 拉苏利等人 <sup>[66]</sup> 埃斯坎达里-纳萨布等人 <sup>[68]</sup>
			0.71 (1.02-2.87)	0.042	

表 1(续)

基因	单核苷酸多态性或单倍体型	功能效应	OR 值(95%CI)	P 值	参考文献
IL-4	C-590T;CT 基因型	易感	4.2 (2.7-6.6)	<0.000 1	雷扎扎德等人 <sup>[66]</sup>
	C-590T;CC 基因型;	抵抗	0.52 (0.26-1.0);	0.035;	
	CT 基因型	易感	1.99 (1.01-3.96)	0.031	
IL-1Ra	基因内区 2 中的 2 等位基因	易感	24.5	0.03	哈吉洛伊等人 <sup>[69]</sup>
CD14	C-159 T	易感	3.03 (5.2, 1.75	0.000 4	海达里等人 <sup>[70]</sup>
TLR4	Asp299Gly	易感	2.89 (1.79-4.69)	0.000 1	雷扎扎德等人 <sup>[71]</sup>
FCγRIIA (CD32)	R/R131	易感	2.3 (1.3-4.2)	0.04	拉菲等人 <sup>[72]</sup>
IL-10	-819(T/C);CC 基因型	易感	0.39 (0.84-0.97)	0.008 6	阿里哈尼等人 <sup>[73]</sup>
	-592(A/C);CC 基因型	易感	1 (1.18-1.38)	0.034	阿里哈尼等人布达克等人 <sup>[74]</sup>
	-1082	易感	2.67 (1.04-6.87)	0.024	
IL-12	(+1188A/C)	易感	0.49 (0.27-0.87)	0.009	扎法理等人 <sup>[75]</sup>
TNF-β	(+252A/G)	易感	2.0 (1.31-3.07)	0.000 7	扎法理等人
IL-8	(-251A/T)	易感	6.34 (1.41-39.66)	0.005 1	阿塞伊等人 <sup>[76]</sup>
IL-6	-174G/C	易感	8.77 (1.04-193.6)	0.02	布达克等人 <sup>[74]</sup>
IL-17	rs4711998 (A/G); AA	易感	3.23 (1.23-8.96)	0.008	拉苏利等人 <sup>[77]</sup>
	rs8193038 (C/T); AA	易感	5.81 (1.61-22.81)	0.001 9	
	rs3748067 (A/G); AA	易感	4.44 (1.43-15.39)	0.003	
	AAGAA 单倍型	易感	2.86 (1.36-6.17)	0.002	
TNF-α	G-308A;AA 基因型	易感	2.4 (1.2-4.8)	0.01	贾法里沙基卜等 <sup>[78]</sup>
	G-308A	易感	2.49 (1.16-5.33)	0.01	卡瓦列罗等人 <sup>[79]</sup>
	GG/GG;基因型	易感	12.42 (5.7-27.7)	0.001	达武迪等人 <sup>[80]</sup>
CTLA-4	318 C/T;TT 基因型	易感	2.544	0.002	埃斯坎达里-纳萨布等人 <sup>[81]</sup>
CD86	+1057 GA;AA 基因型	易感	3.81	0.001	埃斯坎达里-纳萨布等人 <sup>[81]</sup>
IL-12B	C/T;TT 基因型	抵抗	0.37-1.12	0.061	萨法里等人 <sup>[81]</sup>

## 6 结论与展望

这篇综述旨在对慢性布鲁氏菌病的成因提供片面的见解。尽管布鲁氏菌进入人体后会激活免疫反应,但得益于多种毒力因子和逃逸策略的存在,它成功逃避了免疫反应,很容易造成持续感染。由于缺乏可靠的诊断和治疗方法,布鲁氏菌病经常复发,慢性布鲁氏菌病也不时发生,目前使用的药物的副作用也使布鲁氏菌病成为严重的健康问题。尽管科研界对布鲁氏菌的不同方面进行了许多研究,包括新的毒力因子、适应能力、细胞内运输、对呼吸暴发的抵抗力、渗透机制、逃避宿主免疫系统和基因多态性,然而关于慢性感染的发病机制仍然不甚明了,新的研究发现细胞内受体(NOD 样受体)在清除感染中可能起到积极作用,对此进行研究也许可以改进治疗策略,甚至可以开发出有效的人类疫苗。

利益冲突:无

引用本文格式:苏霄,赵世刚.布鲁氏菌病的免疫逃逸机制及基因多态性的研究进展[J].中国人兽共患病学报,2020,36(12):1029-1037. DOI: 10.3969/j.issn.1002-2694.2020.00.169

## 参 考 文 献:

- [1] Buttigieg SC, Savic S, Cauchi D, et al. Brucellosis control in Malta and Serbia: a one health evaluation [J]. Front Vet Sci, 2018, 5:147. DOI:10.3389/fvets.2018.00147
- [2] 马琳.人布鲁杆菌病的随访调查和诊断方法研究[D].长春:吉林大学, 2011.
- [3] Im YB, Jung M, Shin MK, et al. Expression of cytokine and apoptosis-related genes in bovine peripheral blood mononuclear cells stimulated with *Brucella abortus* recombinant proteins [J]. Vet Res, 2016, 47:30. DOI:10.1186/s13567-016-0311-7
- [4] Wyatt HV. Lessons from the history of brucellosis [J]. Rev Sci Tech, 2013, 32(1): 17-25. DOI:10.20506/rst.32.1.2181
- [5] Guzmán-Verri C, González-Barrientos R, Hernández-Mora G,

- et al. *Brucella ceti* and brucellosis in cetaceans [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2012, 2:3.DOI:10.3389/fcimb.2012.00003
- [6] De BK, Stauffer L, Koylass MS, et al. Novel *Brucella* strain (BO1) associated with a prosthetic breast implant infection [J]. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(1): 43-49. DOI: 10.1128/JCM.01494-07
- [7] Tiller RV, Gee JE, Frace MA, et al. Characterization of novel *Brucella* strains originating from wild native rodent species in North Queensland, Australia [J]. *Appl Environ Microbiol*, 2010, 76(17): 5837-5845.DOI:10.1128/AEM.00620-10
- [8] Celli J. The Intracellular Life Cycle of *Brucella* spp [J]. *Microbiology spectrum*, 2019, 7(2). DOI: 10.1128/microbiolspec.BAI-0006-2019
- [9] Lapaque N, Takeuchi O, Corrales F, et al. Differential inductions of TNF-alpha and IGTP, IIIP by structurally diverse classic and non-classic lipopolysaccharides [J]. *Cell Microbiol*, 2006, 8(3): 401-413.DOI:10.1111/j.1462-5822.2005.00629.x
- [10] Band V I, Weiss D S. Mechanisms of antimicrobial peptide resistance in gram-negative bacteria [J]. *Antibiotics (Basel)*, 2015, 4(1): 18-41.DOI:10.3390/antibiotics4010018
- [11] Lapaque N, Moriyon I, Moreno E, et al. *Brucella* lipopolysaccharide acts as a virulence factor [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2005, 8(1): 60-66. DOI:10.1016/j.mib.2004.12.003
- [12] Altamirano-Silva P, Meza-Torres J, Castillo-Zeledón A, et al. *Brucella abortus* senses the intracellular environment through the BvrR/BvrS two-component system, which allows *B. abortus* to adapt to its replicative niche [J]. *Infect Immun*, 2018, 86(4)DOI: 10.1128/iai.00713-17
- [13] Manterola L, Guzman-Verri C, Chaves-Olarte E, et al. BvrR/BvrS-controlled outer membrane proteins Omp3a and Omp3b are not essential for *Brucella abortus* virulence [J]. *Infect Immun*, 2007, 75(10): 4867-4874. DOI:10.1128/IAI.00439-07
- [14] Ke Y, Wang Y, Li W, et al. Type IV secretion system of *Brucella* spp. and its effectors [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2015, 5:72. DOI:10.3389/fcimb.2015.00072
- [15] De Figueiredo P, Ficht T A, Rice-Ficht A, et al. Pathogenesis and immunobiology of brucellosis: review of *Brucella*-host interactions [J]. *Am J Pathol*, 2015, 185(6): 1505-1517. DOI: 10.1016/j.ajpath.2015.03.003
- [16] Del Giudice MG, Dohmer PH, Spera JM, et al. VirJ is a *Brucella* virulence factor involved in the secretion of type IV secreted substrates [J]. *J Biol Chem*, 2016, 291(23): 12383-12393. DOI:10.1074/jbc.M116.730994
- [17] Li P, Tian M, Bao Y, et al. *Brucella* rough mutant induce macrophage death via activating IRE1α pathway of endoplasmic reticulum stress by enhanced T4SS Secretion [J]. *Front Cell Infect Microbiol*, 2017, 7: 422. DOI: 10.3389/fcimb.2017.00422
- [18] Rambow-Larsen AA, Rajashekara G, Petersen E, et al. Putative quorum-sensing regulator BlxR of *Brucella melitensis* regulates virulence factors including the type IV secretion system and flagella [J]. *J Bacteriol*, 2008, 190(9): 3274-3282.DOI: 10.1128/jb.01915-07
- [19] Arellano-Reynoso B, Lapaque N, Salcedo S, et al. Cyclic beta-1,2-glucan is a *Brucella* virulence factor required for intracellular survival [J]. *Nat Immunol*, 2005, 6(6): 618-625. DOI:10.1038/ni1202
- [20] Abbassi-Daloii T, Yousefi S, Sekhavati MH, et al. Impact of heat shock protein 60kD in combination with outer membrane proteins on immune response against *Brucella melitensis* [J]. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*, 2018, 126(1): 65-75.DOI:10.1111/apm.12778
- [21] Jacob J, Finke A, Mielke M. Survival of *Brucella abortus* S19 and other *Brucella* spp. in the presence of oxidative stress and within macrophages [J]. *Folia microbiologica*, 2020. DOI:10.1007/s12223-020-00798-1
- [22] Seleem MN, Boyle SM, Sriranganathan N. *Brucella*: a pathogen without classic virulence genes [J]. *Vet Microbiol*, 2008, 129(1-2): 1-14.DOI:10.1016/j.vetmic.2007.11.023
- [23] Steele K H, Baumgartner J E, Valderas M W, et al. Comparative study of the roles of AhpC and KatE as respiratory antioxidants in *Brucella abortus* 2308 [J]. *J Bacteriol*, 2010, 192(19): 4912-4922. DOI:10.1128/jb.00231-10
- [24] Kim S, Watarai M, Kondo Y, et al. Isolation and characterization of mini-Tn5Km2 insertion mutants of *Brucella abortus* deficient in internalization and intracellular growth in HeLa cells [J]. *Infect Immun*, 2003, 71(6): 3020-3027. DOI:10.1128/iai.71.6.3020-3027.2003
- [25] Stevanin TM, Moir JW, Read RC. Nitric oxide detoxification systems enhance survival of *Neisseria meningitidis* in human macrophages and in nasopharyngeal mucosa [J]. *Infect Immun*, 2005, 73(6): 3322-3329. DOI:10.1128/IAI.73.6.3322-3329.2005
- [26] Blackwell JM, Searle S, Goswami T, et al. Understanding the multiple functions of Nramp1 [J]. *Microbes Infect*, 2000, 2(3): 317-321. DOI:10.1016/s1286-4579(00)00295-1
- [27] Martirosyan A, Moreno E, Gorvel JP. An evolutionary strategy for a stealthy intracellular *Brucella* pathogen [J]. *Immunol Rev*, 2011, 240(1): 211-234. DOI:10.1111/j.1600-065X.2010.00982.x
- [28] Barquero-Calvo E, Chaves-Olarte E, Weiss D S, et al. *Brucella abortus* uses a stealthy strategy to avoid activation of the innate immune system during the onset of infection [J]. *PLoS One*, 2007, 2(7): e631.DOI:10.1371/journal.pone.0000631
- [29] Gorvel JP. Brucella: a Mr "Hide" converted into Dr Jekyll [J]. *Microbes Infect*, 2008, 10(9): 1010-1013. DOI: 10.1016/j.micinf.2008.07.007
- [30] Tsolis RM, Young GM, Solnick JV, et al. From bench to bedside: stealth of enteroinvasive pathogens [J]. *Nat Rev Microbiol*, 2008, 6(12): 883-892. DOI:10.1038/nrmicro2012
- [31] Wilson RP, Winter SE, Spees AM, et al. The Vi capsular polysaccharide prevents complement receptor 3-mediated clearance of *Salmonella enterica* serotype Typhi [J]. *Infect Immun*, 2011, 79(2): 830-837. DOI:10.1128/IAI.00961-10
- [32] Skendros P, Boura P. Immunity to brucellosis [J]. *Rev Sci Tech*, 2013, 32(1): 137-147. DOI:10.20506/rst.32.1.2190

- [33] Billard E, Dornand J, Gross A. *Brucella suis* prevents human dendritic cell maturation and antigen presentation through regulation of tumor necrosis factor alpha secretion [J]. *Infect Immun*, 2007, 75(10): 4980-4989. DOI:10.1128/iai.00637-07
- [34] Wang Y, Chen Z, Qiu Y, et al. Identification of *Brucella abortus* virulence proteins that modulate the host immune response [J]. *Bioengineered*, 2012, 3(5): 303-305. DOI:10.4161/bioe.21005
- [35] Ke Y, Li W, Wang Y, et al. Inhibition of TLR4 signaling by *Brucella* TIR-containing protein TcpB-derived decoy peptides [J]. *Int J Med Microbiol*: 2016, 306(6): 391-400. DOI:10.1016/j.ijmm.2016.05.003
- [36] Elfaki MG, Al-Hokail AA. Transforming growth factor beta production correlates with depressed lymphocytes function in humans with chronic brucellosis [J]. *Microbes Infect*, 2009, 11(14-15): 1089-1096. DOI:10.1016/j.micinf.2009.08.001
- [37] 江明静. Toll样受体2、4在布氏杆菌病患者外周血单核细胞表面表达的研究[D]. 呼和浩特:内蒙古医科大学, 2017.
- [38] Miao EA, Andersen-Nissen E, Warren SE, et al. TLR5 and Ipaf: dual sensors of bacterial flagellin in the innate immune system [J]. *Semin Immunopathol*, 2007, 29(3): 275-288. DOI:10.1007/s00281-007-0078-z
- [39] Starr T, Child R, Wehrly TD, et al. Selective subversion of autophagy complexes facilitates completion of the *Brucella* intracellular cycle [J]. *Cell Host Microbe*, 2012, 11(1): 33-45. DOI:10.1016/j.chom.2011.12.002
- [40] Taguchi Y, Imaoka K, Kataoka M, et al. Yip1A, a novel host factor for the activation of the IRE1 pathway of the unfolded protein response during *Brucella* infection [J]. *PLoS Pathog*, 2015, 11(3): e1004747. DOI:10.1371/journal.ppat.1004747
- [41] Wang J, Tan D, Cai Y, et al. A requirement for ER-derived COPII vesicles in phagophore initiation [J]. *Autophagy*, 2014, 10(4): 708-709. DOI:10.4161/auto.28103
- [42] Cui G, Wei P, Zhao Y, et al. *Brucella* infection inhibits macrophages apoptosis via Nedd4-dependent degradation of calpain2 [J]. *Vet Microbiol*, 2014, 174(1/2): 195-205. DOI:10.1016/j.vetmic.2014.08.033
- [43] Wei P, Cui G, Lu Q, et al. A20 promotes *Brucella* intracellular growth via inhibition of macrophage cell death and activation [J]. *Vet Microbiol*, 2015, 175(1): 50-57. DOI:10.1016/j.vetmic.2014.11.006
- [44] Scian R, Barrionuevo P, Rodriguez AM, et al. *Brucella abortus* invasion of synoviocytes inhibits apoptosis and induces bone resorption through RANKL expression [J]. *Infect Immun*, 2013, 81(6): 1940-1951. DOI:10.1128/iai.01366-12
- [45] Caswell CC, Gaines JM, Ciborowski P, et al. Identification of two small regulatory RNAs linked to virulence in *Brucella abortus* 2308 [J]. *Mol Microbiol*, 2012, 85(2): 345-360. DOI:10.1111/j.1365-2958.2012.08117.x
- [46] Zheng K, Chen DS, Wu YQ, et al. MicroRNA expression profile in RAW264.7 cells in response to *Brucella melitensis* infection [J]. *Int J Biol Sci*, 2012, 8(7): 1013-1022. DOI:10.7150/ijbs.3836
- [47] Budak F, Bal S H, Tezcan G, et al. The microRNA expression signature of CD4<sup>+</sup> T cells in the transition of brucellosis into chronicity [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0198659. DOI:10.1371/journal.pone.0198659
- [48] Dieli F, Ivanyi J, Marsh P, et al. Characterization of lung gamma delta T cells following intranasal infection with *Mycobacterium bovis* bacillus Calmette-Guerin [J]. *J Immunol*, 2003, 170(1): 463-469. DOI:10.4049/jimmunol.170.1.463
- [49] Oliaro J, Dudal S, Liautard J, et al. Vgamma9Vdelta2 T cells use a combination of mechanisms to limit the spread of the pathogenic bacteria *Brucella* [J]. *J Leukoc Biol*, 2005, 77(5): 652-660. DOI:10.1189/jlb.0704433
- [50] Trotta A, Velasquez LN, Milillo MA, et al. Platelets Promote *Brucella abortus* Monocyte Invasion by Establishing Complexes With Monocytes [J]. *Front Immunol*, 2018, 9:1000. DOI:10.3389/fimmu.2018.01000
- [51] Skendros P, Pappas G, Boura P. Cell-mediated immunity in human brucellosis [J]. *Microbes Infect*, 2011, 13(2): 134-142. DOI:10.1016/j.micinf.2010.10.015
- [52] Goenka R, Parent MA, Elzer PH, et al. B cell-deficient mice display markedly enhanced resistance to the intracellular bacterium *Brucella abortus* [J]. *J Infect Dis*, 2011, 203(8): 1136-1146. DOI:10.1093/infdis/jiq171
- [53] Goenka R, Guirnalda PD, Black SJ, et al. B Lymphocytes provide an infection niche for intracellular bacterium *Brucella abortus* [J]. *J Infect Dis*, 2012, 206(1): 91-98. DOI:10.1093/infdis/jis310
- [54] Rafiei A, Ardestani SK, Kariminia A, et al. Dominant Th1 cytokine production in early onset of human brucellosis followed by switching towards Th2 along prolongation of disease [J]. *J Infect*, 2006, 53(5): 315-324. DOI:10.1016/j.jinf.2005.11.024
- [55] Ghaznavi Rad E, Khosravi K, Zarinfar N, et al. Reduced IFN-γ production in chronic brucellosis patients [J]. *Iranian J Immunol IJI*, 2017, 14(3): 215-222.
- [56] Ganji A, Mosayebi G, Ghaznavi-Rad E. Evaluation of regulatory T cells in patients with acute and chronic brucellosis [J]. *Rep Biochem Molecul Biology*, 2017, 5(2):91. DOI:
- [57] Hasanjani MR, Bayani M, Soleimani SA, et al. Evaluation of CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> FoxP3<sup>+</sup> regulatory T cells during treatment of patients with brucellosis [J]. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*, 2016, 30(3):675-682.
- [58] Skendros P, Boura P, Chrisagis D, et al. Diminished percentage of CD4<sup>+</sup> T-lymphocytes expressing interleukine-2 receptor alpha in chronic brucellosis [J]. *J Infect*, 2007, 54(2): 192-197. DOI:10.1016/j.jinf.2006.04.001
- [59] Hodinka L, Gömöri B, Merétey K, et al. HLA-B27-associated spondylarthritis in chronic brucellosis [J]. *Lancet*, 1978, 1(8062): 499. DOI:10.1016/s0140-6736(78)90158-7
- [60] Rafiei A, Hajilooi M, Vahedi M, et al. The Ser128Arg polymorphism for E-selectin gene and brucellosis [J]. *Infect Genet Evol*, 2007, 7(4): 494-498. DOI:10.1016/j.meegid.2007.02.005
- [61] Rafiei A, Hajilooi M, Shakib RJ, et al. Association between

- the Phe206Leu polymorphism of L-selectin and brucellosis [J]. J Med Microbiol, 2006, 55(5): 511-516. DOI:10.1099/jmm.0.46383-0
- [62] Rafiei A, Hajilooi M, Shakib RJ, et al. Transforming growth factor-beta1 polymorphisms in patients with brucellosis: an association between codon 10 and 25 polymorphisms and brucellosis [J]. Clin Microbiol Infect, 2007, 13(1): 97-100. DOI:10.1111/j.1469-0691.2006.01575.x
- [63] Bravo MJ, Colmenero JD, Queipo-Ortuno MI, et al. TGF-beta1 and IL-6 gene polymorphism in Spanish brucellosis patients [J]. Cytokine, 2008, 44(1): 18-21. DOI:10.1016/j.cyto.2008.07.008
- [64] Sepananjia A, Eskandari-Nasab E, Moghadampour M, et al. TGFbeta1 genetic variants are associated with an increased risk of acute brucellosis [J]. Infect Dis (Lond), 2015, 47(7): 458-464. DOI:10.3109/23744235.2015.1016298
- [65] Hedayatizadeh-Omrani A, Rafiei A, Hajilooi M, et al. Interferon-gamma low producer genotype +5644 over presented in patients with focal brucellosis [J]. Pakistan J Biolog Sci: PJBS, 2010, 13(21): 1036-1041. DOI:10.3923/pjbs.2010.1036.1041
- [66] Rezazadeh M, Hajilooi M, Haidari M, et al. Association of susceptibility to brucellosis and interleukin-4 promoter polymorphism [J]. Scand J Infect Dis, 2006, 38(11/12): 1045-9. DOI:10.1080/00365540600786473
- [67] Bravo M J, De Dios Colmenero J, Alonso A, et al. Polymorphisms of the interferon gamma and interleukin 10 genes in human brucellosis [J]. Eur J Immunogenet, 2003, 30(6): 433-435. DOI:10.1111/j.1365-2370.2003.00419.x
- [68] Eskandari-Nasab E, Moghadampour M, Hasani SS, et al. Relationship between gamma-interferon gene polymorphisms and susceptibility to brucellosis infection [J]. Microbiol Immunol, 2013, 57(11): 785-791. DOI:10.1111/1348-0421.12093
- [69] Hajilooi M, Rafiei A, Reza Zadeh M, et al. Association of interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and susceptibility to human brucellosis [J]. Tissue Antigens, 2006, 68(4): 331-334. DOI:10.1111/j.1399-0039.2006.00668.x
- [70] Haidari M, Hajilooi M, Rezazadeh M, et al. Polymorphism in the promoter region of the CD14 gene and susceptibility to brucellosis [J]. Immunol Invest, 2006, 35(2): 239-245. DOI:10.1080/08820130600634568
- [71] Rezazadeh M, Hajilooi M, Rafiei A, et al. TLR4 polymorphism in Iranian patients with brucellosis [J]. J Infect, 2006, 53(3): 206-210. DOI:10.1016/j.jinf.2005.10.018
- [72] Hosseini Khah Z, Bahadori Z, Rafiei A, et al. Association of FCγRIIA (CD32) polymorphism with susceptibility to brucellosis [J]. Res Molecul Med, 2014, 2(3): 17-22. DOI:10.18869/acadpub.rmm.2.3.17
- [73] Kazemi S, Saidijam M, Hashemi SH, et al. Analysis of IL-10 and IL-6 gene polymorphisms and their serum levels in patients with brucellosis: a case control study [J]. Immunol Invest, 2016, 45(2): 107-115. DOI:10.3109/08820139.2015.1096285
- [74] Budak F, Goral G, Heper Y, et al. IL-10 and IL-6 gene polymorphisms as potential host susceptibility factors in brucellosis [J]. Cytokine, 2007, 38(1): 32-36. DOI:10.1016/j.cyto.2007.04.008
- [75] Zafari P, Zarifian A, Alizadeh-Navaei R, et al. Association between polymorphisms of cytokine genes and brucellosis: a comprehensive systematic review and meta-analysis [J]. Cytokine, 2020, 127:154949. DOI:10.1016/j.cyto.2019.154949
- [76] Asaei S, Rasouli M, Moravej A. Interleukin-8 but not interleukin-6 variant may affect susceptibility to brucellosis [J]. Iranian J Immunol, 2013, 10(3):158-166. DOI:IJIV10i3A4
- [77] Rasouli M, Asaei S, Kalani M, et al. Interleukin-17A genetic variants can confer resistance to brucellosis in Iranian population [J]. Cytokine, 2013, 61(1): 297-303. DOI:10.1016/j.cyto.2012.10.012
- [78] Batikhan H, Gokcan MK, Beder E, et al. Association of the tumor necrosis factor-alpha-308 G/A polymorphism with nasal polyposis [J]. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2010, 267(6): 903-908. DOI:10.1007/s00405-009-1167-5
- [79] Caballero A, Bravo MJ, Nieto A, et al. TNFA promoter polymorphism and susceptibility to brucellosis [J]. Clin Exp Immunol, 2000, 121(3): 480-483. DOI:10.1046/j.1365-2249.2000.01331.x
- [80] Davoudi S, Amirzargar AA, HAJIABDOLBAGHI M, et al. Th-1 cytokines gene polymorphism in human brucellosis [J]. Int J Immunogenet, 2006, 33(5): 355-359. DOI:10.1111/j.1744-313X.2006.00626.x
- [81] Eskandari-Nasab E, Moghadampour M, Najibi H, et al. Investigation of CTLA-4 and CD86 gene polymorphisms in Iranian patients with brucellosis infection [J]. Microbiol Immunol, 2014, 58(2): 135-141. DOI:10.1111/1348-0421.12119