

类风湿关节炎患者外周血 TLR7 与 Pin1、Th17/Treg 相关性分析

李娟娟 高惠英 张婷婷 尚莉丽 范春雪 康亚亚 罗 静 李小峰

摘要 **目的** 通过检测 RA 患者外周血 Toll 样受体 7 (Toll like receptor 7, TLR7) 和 Pin1 (peptidyl - prolyl cis - trans isomerase NIMA - interacting 1, Pin1) 含量, 分析 TLR7 与 Pin1、Th17/Treg 细胞计数、部分细胞因子及疾病活动度的相关性, 探索 RA 发病机制。**方法** 比较 TLR7、Pin1、Th17/Treg 细胞计数在 RA 组和健康对照组的差异。收集 RA 患者的临床资料 (包括一般资料、病程、DAS28 评分、红细胞沉降率、C 反应蛋白、Th17/Treg 及部分细胞因子)。分析 TLR7 活性与临床指标、Pin1、Th17/Treg 及部分细胞因子的相关性。**结果** 与健康对照组比较, RA 组 TLR7 ($P < 0.05$) 和 Pin1 ($P < 0.001$) 活性均显著升高, 且 Th17 明显增高 ($P < 0.001$), 但 Treg 则显著降低 ($P < 0.001$)。RA 组 TLR7 与 CRP、受累关节数、DAS28 评分、IL - 6 呈正相关 ($r = 0.255, P < 0.05; r = 0.247, P < 0.05; r = 0.226, P < 0.05; r = 0.299, P < 0.01$)。RA 组 TLR7 与 Pin1 呈正相关 ($r = 0.206, P < 0.05$), 同时 TLR7 与 Treg 细胞值呈显著负相关 ($r = -0.239, P < 0.05$), 而与 Th17 虽呈正相关, 但差异无统计学意义 ($r = 0.031, P > 0.05$)。多元逐步回归分析显示, RA 组的 TLR7 活性表达与 Pin1、DAS28 呈显著正相关 ($B_{\text{Pin1}} = 0.013, P = 0.028; B_{\text{DAS28}} = 0.239, P = 0.035$), 而与 Treg 呈明显负相关 ($B_{\text{Treg}} = -0.020, P = 0.002$)。**结论** RA 患者外周血 TLR7 过表达, 且与 Pin1 过表达、Treg 降低及疾病活动度均相关。Pin1 - TLR7 途径激活及 Treg 降低致免疫耐受缺陷可能是 RA 发病的原因之一。

关键词 类风湿关节炎 TLR7 Pin1 Treg Th17

中图分类号 R593.22

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.10.017

Analysis of Correlation between TLR7, Pin1 and Th17/Treg in Peripheral Blood of Patients with Rheumatoid Arthritis. LI Juanjuan, GAO Huiying, ZHANG Tingting, et al. Department of Rheumatology, Second Hospital of Shanxi Medical University, Shanxi 030001, China

Abstract **Objective** To analyze the correlation between TLR7 and Pin1, regulatory T cell/T - helper 17 cell (Treg/Th17) cells count, some cytokines and disease activity by detecting the contents of Toll - like receptor 7 (TLR7) and peptidyl - prolyl cis - trans isomerase NIMA - interacting 1 (Pin1) in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis (RA), and to explore the pathogenesis of RA. **Methods** We compared the differences of TLR7, Pin1 and Th17/Treg cell count between RA group and healthy control group. We collected general data and clinical observation indexes of RA group [include disease activity score with 28 joints (DAS28), Erythrocyte sedimentation rate (ESR), C - reactive protein (CRP), Th17/Treg and some cytokines]. We analyzed the correlation between TLR7 in peripheral blood of RA patients and Pin1, Th17/Treg and some cytokines. **Results** The TLR7 ($P < 0.05$) and Pin1 ($P < 0.001$) level of the peripheral blood of RA group was significantly higher than that in healthy control group, and Th17 was higher than that in healthy control group ($P < 0.001$). Treg was lower than that in healthy control group ($P < 0.001$). The expression of TLR7 in the peripheral blood of RA group was positively correlated with ESR, Number of joints involved, DAS28 and interleukin - 6 (IL - 6) ($r = 0.255, P < 0.05; r = 0.247, P < 0.05; r = 0.226, P < 0.05; r = 0.299, P < 0.01$). The expression of TLR7 in the peripheral blood of RA group was positively correlated with Pin1, and negatively correlated with Treg ($r = -0.239, P < 0.05$), while was positively correlated with Th17, but there was no statistical significance ($r = 0.031, P > 0.05$). Multiple stepwise regression analysis showed that the expression of TLR7 activity in RA group was positively correlated with Pin1 and DAS28 ($B_{\text{Pin1}} = 0.013, P = 0.028; B_{\text{DAS28}} = 0.239, P = 0.035$), but negatively correlated with Treg ($B_{\text{Treg}} = -0.020, P = 0.002$). **Conclusion** The overexpression of TLR7 in peripheral blood of patients with RA is related to the overexpression of Pin1, the decrease of Treg and the activity of disease. Immune tolerance deficiency caused by activation of Pin1 - TLR7 pathway and decrease of Treg may be one of the main causes of RA.

Key words Rheumatoid arthritis; TLR7; Pin1; Treg; Th17

基金项目: 山西省重点研发计划项目 (201803D31130)

作者单位: 030001 太原, 山西医科大学第二医院风湿免疫科

通信作者: 高惠英, 电子信箱: gaohuiying168@163.com

类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 是一种常见的以侵蚀性、对称性多关节炎为主要临床表现的慢性、全身性自身免疫性疾病。虽然其发病机制尚不

明确,但有研究表明,辅助性 T 细胞 17 (T-helper 17 cell, Th17) 和调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Treg) 失衡可能是 RA 最直接、最重要的发病要素。尤其, Treg 细胞减少或功能异常导致免疫耐受缺陷可能是 RA 发病的关键因素之一^[1]。然而,导致 Treg 细胞减少或 Treg/Th17 平衡失调的始动因素尚不明确。

TLR7 样受体 (Toll-like receptor 7, TLR7) 是一种模式识别受体,可识别相应配体,从而激活 TLR 信号通路,导致各种促炎介质的产生^[2]。其可通过调节 Th17 和 Treg,而参与多种自身免疫性疾病的发生、发展^[2,3]。Pin1 (peptidyl-prolyl cis-trans isomerase NIMA-interacting 1) 是一种肽脯氨酰基顺反异构酶,其主要作用可介导并上调 TLRs 信号的转导及活性,还可以增强 NF- κ B 的活性,从而促进疾病的发展^[4]。既往研究发现,RA 患者外周血 Pin1 过表达, Th17 增高而 Treg 降低^[5]。那么,RA 患者外周血中 TLR7 表达与 Pin1 表达相关性如何,又与 Th17/Treg 细胞是否具有相关性,尚未见报道。本研究旨在通过检测 RA 患者外周血 TLR7 和 Pin1 含量,分析 TLR7 与 Pin1、Th17/Treg、部分细胞因子及疾病活动度的相关性,进一步探索 RA 发病机制。

资料与方法

1. 一般资料:选取 2020 年 5 月~2021 年 3 月山西医科大学第二医院风湿免疫科住院部及门诊确诊的 RA 患者 92 例作为 RA 组,其中男性 25 例,患者平均年龄为 60 ± 8 岁,女性 67 例,患者平均年龄为 55 ± 10 岁。所有患者符合 1987 年 ACR 修订的 RA 分类标准,并排除其他关节炎、重叠其他风湿病、有严重感染、合并恶性肿瘤及其他严重心脑血管疾病者。RA 组又分为初发组和治疗组,其中初发组 46 例(指确诊入组时尚未使用药物),治疗组 46 例(指确诊入组时已使用药物,包括非甾体抗炎药、糖皮质激素和 DMARDs 药物,其中糖皮质激素为小剂量醋酸泼尼松每日 10mg 及以下,DMARDs 药物主要有甲氨蝶呤或来氟米特、联合羟氯喹或短期的生物制剂治疗,且治疗时间为 3~6 个月)。选择同期笔者医院的健康体检者 40 例作为健康对照组。本研究所有患者均签署知情同意书,并通过笔者医院医学伦理学委员会审批[伦理审批号:(2017)KY 第(004)号]。

2. 试剂和检测方法:TLR7 与 Pin1 试剂盒购自武汉华美生物工程有限公司。采用酶联免疫吸附法 (Enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 TLR7 与 Pin1。经前臂肘窝处取外周静脉血 5ml 于肝

素抗凝管中,颠倒混匀。血清于 1.5ml EP 管中,室温静置 30min,6000r/min 离心 15min 吸取上清液。严格按照试剂盒说明书进行检测。红细胞沉降率 (erythrocyte sedimentation rate, ESR)、C 反应蛋白由山西医科大学第二医院检验科完成。Th17、Treg 及部分细胞因子,由山西医科大学第二医院风湿免疫科实验室完成。

3. 统计学方法:应用 SPSS 25.0 统计学软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,不符合正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [M (Q1, Q3)] 表示。组间比较采用 Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis H 检验。变量间的相关性检验采用 Spearman 及多元线性回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. TLR7 活性表达在 RA 各组和健康对照组的比较:与健康对照组比较,RA 组外周血的 TLR7 表达水平明显高于健康对照组 ($z = -2.53, P < 0.05$); RA 初发组明显高于健康对照组 ($P < 0.05$),但与治疗组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$),详见图 1。

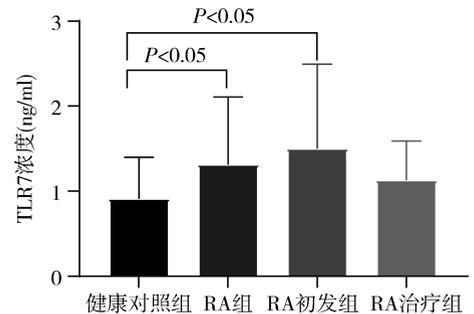


图 1 TLR7 在 RA 各组和健康对照组外周血活性表达

2. RA 组中 TLR7 活性表达与病情活动度等指标相关性分析:Spearman 相关分析显示 RA 组 TLR7 与 CRP、受累关节数、DAS28 评分呈正相关 ($r = 0.255, P < 0.05; r = 0.247, P < 0.05; r = 0.226, P < 0.05$),而与病程、红细胞沉降率则无明显相关性 ($r = 0.007, P > 0.05; r = 0.167, P > 0.05$),详见表 1。

表 1 RA 组临床指标的统计学描述及 TLR7 与其相关性分析

项目	M (Q1, Q3)	r	P
病程 (年)	7 (2, 16)	0.014	0.896
ESR (mm/H)	51.50 (21.75, 80.00)	0.163	0.120
CRP (μ g/dl)	14.75 (5.27, 42.38)	0.246	0.026
受累关节数	10 (4, 18)	0.249	0.017
DAS28	4.80 (3.71, 6.07)	0.224	0.031

3. Pin1 活性在 RA 各组和健康对照组外周血表达的比较:与健康对照组比较,RA 组外周血的 Pin1 表达水平明显高于健康对照组,且差异有统计学意义($z = -6.26, P < 0.001$); RA 初发组、RA 治疗组的 Pin1 活性表达显著高于健康对照组(P 均 < 0.001),但 RA 初发组与 RA 治疗组间比较,差异无统计学意义(图 2)。

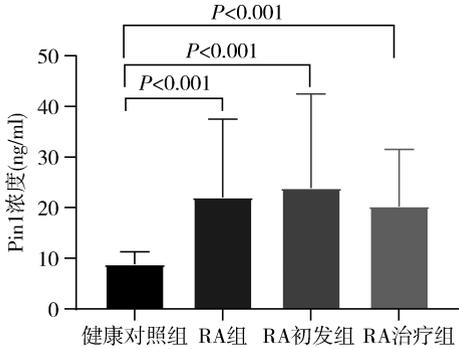


图 2 Pin1 在 RA 各组和健康对照组外周血活性表达

4. RA 组外周血中 TLR7 活性表达与 Pin1 的相关性分析:将 RA 组 92 例患者测定的 TLR7 与 Pin1 活性表达量进行 Spearman 秩相关分析。结果发现,TLR7 与 Pin1 呈正相关,差异有统计学意义($r = 0.206, P < 0.05$)。

5. Th17 和 Treg 绝对细胞计数在 RA 组和健康对照组绝对计数比较:与健康对照组比较,RA 组外周血 Th17 细胞计数明显增高($z = -3.53, P < 0.001$),而 Treg 细胞计数则显著降低($z = -4.06, P < 0.001$)。而 RA 初发组和 RA 用药组的 Th17 细胞计数和 Treg 细胞计数比较差异均无统计学意义(P 均 > 0.05),详见图 3。

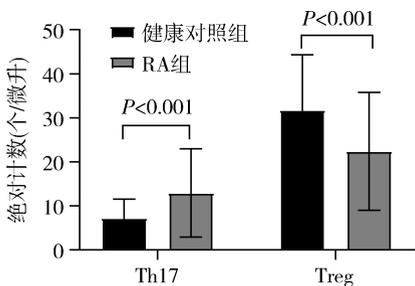


图 3 RA 组和健康对照组 Th17/Treg 比较

6. RA 组外周血中 TLR7 活性表达与 Th17 和 Treg 的相关性分析:Spearman 相关分析显示,RA 组 TLR7 与 Treg 呈负相关($r = -0.239, P < 0.05$),而与 Th17 虽有正相关趋势,但差异无统计学意义($r = 0.031, P > 0.05$),详见表 2。

表 2 RA 组 TLR7 表达活性与 Th17 和 Treg 相关性分析

项目	M(Q1, Q3)	r	P
Th17	11.14(6.23, 16.38)	0.034	0.749
Treg	19.38(14.22, 28.27)	-0.239	0.022

7. RA 组外周血中 TLR7 活性表达与部分细胞因子的相关性分析:Spearman 相关分析显示,RA 组 TLR7 与 IL-6 呈显著正相关($r = 0.299, P < 0.01$),而与 IL-10、IL-17、TNF- α 无明显相关性(表 3)。

表 3 RA 组 TLR7 活性表达与细胞因子相关性分析

项目	M(Q1, Q3)	r	P
IL-6	12.82(6.30, 41.00)	0.299	0.007
IL-10	4.98(3.16, 8.25)	0.205	0.069
IL-17	9.38(3.36, 16.02)	0.174	0.125
TNF- α	4.85(2.42, 9.62)	0.193	0.089

8. RA 组 TLR7 活性表达与 Pin1、疾病活动度、Treg 及部分细胞因子多元线性回归分析:RA 组 TLR7 活性表达与 Pin1、DAS28 呈显著正相关($B_{Pin1} = 0.013, P = 0.028$; $B_{DAS28} = 0.239, P = 0.035$),而与 Treg 呈明显负相关($B_{Treg} = -0.020, P = 0.002$),详见表 4。

表 4 RA 组 TLR7 活性表达与 Pin1、疾病活动度、Treg 及部分细胞因子多元线性回归分析

项目	B	Sx	β	t	P
常量	0.495	0.436	-	1.136	0.260
Pin1	0.013	0.006	0.259	2.254	0.028
CRP	-0.005	0.003	-0.216	-1.605	0.113
受累关节数	-0.001	0.016	-0.010	-0.062	0.951
DAS28	0.239	0.111	0.400	2.153	0.035
Treg	-0.020	0.006	-0.344	-3.191	0.002
IL-6	0.001	0.002	0.051	0.417	0.678

讨 论

RA 是一种常见的以慢性滑膜炎为特征的自身免疫性疾病,发病机制复杂,其中,免疫细胞数量或功能紊乱参与该病的发生、发展,尤以 $CD4^+$ T 淋巴细胞最为关键。 $CD4^+$ T 亚群种类多样,其中以 Treg 细胞较为重要,主要因其可通过产生抗炎性细胞因子,从而具有免疫抑制、维持自身耐受和抑制自身免疫的作用。Th17 细胞虽与 Treg 细胞同源,但作用相反,主要发挥促炎作用。此外,Th17 细胞和其他效应性 T 细胞的活性也受到 Treg 细胞的抑制^[6,7]。因此,维持 Th17/Treg 细胞的平衡也是保持机体正常免疫的基础。

TLR7 激活可导致 Treg 细胞的数量减少和功能抑制,而增强自身反应性 Th17 应答。TLR7 还可识别 RA 患者血清和关节液中内源性的单链 RNA,当其被激活后,通过髓样细胞分化因子 88 经典途径,引起级联反应,产生 TNF- α 、IL-6、干扰素等促炎性细胞因子以及诱导树突状细胞和 Th17 细胞的分化,从而导致骨破坏和炎症反应^[8,9]。还有研究发现,TLR7 在 RA 滑膜组织中大量表达,活化的 TLR7 可独立诱导 STAT-3 信号通路活化核因子- κ B 受体活化因子配体(nuclear factor- κ B receptor activator ligand, RANKL)表达,进而刺激破骨细胞的生成与分化^[10,11]。本研究结果显示,TLR7 在 RA 患者外周血过表达,且与 CRP、受累关节数、DAS28 评分呈显著正相关。多元线性回归分析也进一步证实,RA 患者 TLR7 表达与 DAS28 评分呈显著正相关。Chamberlain 等^[12]研究发现,TLR7 在 RA 患者外周血中存在过表达的现象,且与 DAS28 评分呈正相关。这与本研究结果相符。另外,还有报道,TLR7 在原发性干燥综合征(primary Sjögren syndrome, pSS)、系统性红斑狼疮等也过表达,且参与了疾病的发生、发展^[13,14]。表明 TLR7 过表达是 RA 等自身免疫性疾病发病的关键因素之一。

TLR7 和 Pin1 可以互相作用,一方面,TLR7 可以激活异构酶 Pin1,从而启动下游级联反应,诱导干扰素的释放;另一方面,Pin1 又可上调 TLR7 的活性,刺激破骨细胞的活化以及金属蛋白酶和促炎介质等的产生,从而导致骨破坏和炎症反应^[15,16]。本研究发现在 RA 患者外周血中,Pin1 活性显著高于健康对照组,与既往研究结果一致,且 Spearman 相关分析及多元线性回归分析均证实 Pin1 活性和 TLR7 表达呈明显正相关^[4]。表明 Pin1-TLR7 途径激活可能是 RA 发病的原因之一。

本研究发现,RA 患者 Th17 细胞计数明显高于健康对照组,而 Treg 细胞计数低于健康对照组,与既往研究结果一致,表明 Th17 细胞计数增高和 Treg 细胞计数减少参与了 RA 的进展^[1,3,17]。本研究进一步分析发现,TLR7 与 Treg 呈显著负相关,而与 IL-6 呈显著正相关,与 TNF- α 也有正相关迹象,但差异无统计学意义。多元线性研究也发现,TLR7 与 Treg 呈显著负相关,与 IL-6 有正相关趋势,但差异无统计学意义,这可能受多种因素影响,后期可通过动物实验进一步探索。虽然 Th17 和 Treg 功能相互抑制,但二者分化都需要 T 淋巴细胞受体和 TGF- β ,且 Th17

细胞极化需要额外的 IL-6 调节^[11,18]。Chamberlain 等^[12]研究发现,TLR 与 TNF- α 呈正相关,而且 TLR7 还可能是 TNF- α 反应基因,参与了 RA 发病的慢性病程。Wang 等^[19]还研究发现,pSS 外周血和唾液腺中 TLR7 和炎症标志物显著高于健康人,这表明 TLR7 信号在局部和全身性疾病中均发挥重要作用。因此,Pin1-TLR7 途径激活及 Treg 降低致免疫耐受缺陷可能是 RA 发病的主要原因之一。本研究发现,RA 初发组和 RA 用药组中 TLR7、Pin1 活性均明显高于健康对照组,但在 RA 初发组和 RA 用药组中 TLR7、Pin1 活性无明显差异,这可能与两组患者均处于疾病活动有关。

综上所述,RA 患者外周血 TLR7 过表达,且与 Pin1 过表达、Treg 降低及疾病活动度均相关。因此,Pin1-TLR7 途径激活及 Treg 降低致免疫耐受缺陷可能是 RA 发病的主要原因之一。抑制 TLR7,或者抑制 Pin1-TLR7 信号通路,可能是治疗 RA 和其他自身免疫性疾病的一种有前途的治疗策略。本研究尚存在一些不足之处。如有相关文献报道 TLR7 与 TNF- α 呈正相关,但在本实验中虽有正相关趋势,但差异无统计学意义。后期笔者将扩大样本量进一步探索二者的关系,并通过动物实验,深入研究 RA 的发病机制。

参考文献

- 1 Paradowska-Gorycka A, Wajda A, Romanowska-Próchnicka K, et al. Th17/Treg-Related transcriptional factor expression and cytokine profile in patients with rheumatoid arthritis[J]. *Frontiers in Immunology*, 2020, 11: 572858
- 2 Vidya MK, Kumar VG, Sejian V, et al. Toll-like receptors: significance, ligands, signaling pathways, and functions in mammals[J]. *International Reviews of Immunology*, 2018, 37(1): 20-36
- 3 Elshabrawy HA, Essani AE, Szekanecz Z, et al. TLRs, future potential therapeutic targets for RA [J]. *Autoimmun Rev*, 2017 (2), 16: 103-113
- 4 乔丽娟,高惠英. 维甲酸和维甲酸受体信号传导在自身免疫病的研究进展[J]. *中华风湿病学杂志*, 2020, 24(11): 782-786
- 5 乔丽娟,高惠英,张婷婷,等. 类风湿关节炎患者外周血肽基脯氨酰顺反异构酶 1 与辅助性 T 细胞 17/调节性 T 细胞分析及维甲酸对其的影响[J]. *中华风湿病学杂志*, 2021, 25(6): 373-377
- 6 Gap L. The balance of Th17 versus Treg cells in autoimmunity[J]. *International Journal of Molecular Ences*, 2018, 19(3): 730: 1-14
- 7 Bernard-Raichon L, Colom A, Monard SC, et al. Lactobacillus murinusA pulmonary strain induces Th17 and ROR γ t regulatory T cells and reduces lung inflammation in tuberculosis[J]. *J Immunol*, 2021, 207(7): 1857-1870

Notch1 信号通路,而敲低 Notch1 后其通路被阻断,心肌肥厚标志物 ANP 的表达显著上调,反向验证了阿司匹林和塞来昔布对心肌肥厚的抑制可能是通过上调 Notch1 信号通路实现的。

综上所述,阿司匹林和塞来昔布通过激活 Notch1 信号通路对压力超负荷性心肌肥厚发挥保护作用。在未来研究中,环氧化酶抑制剂对机械压力感受性蛋白 Notch1 表达的具体调控机制仍有待于进一步研究。

参考文献

- 1 中国心血管病风险评估和管理指南编写联合委员会. 中国心血管病风险评估和管理指南[J]. 中国循环杂志, 2019, 34(1): 4-28
- 2 Cappuccio FP, Miller MA. Cardiovascular disease and hypertension in sub-Saharan Africa: burden, risk and interventions[J]. Intern Emerg Med, 2016, 11(3): 299-305
- 3 Gallo S, Vitacolonna A, Bonzano A, et al. ERK: a key player in the pathophysiology of cardiac hypertrophy[J]. Int J Mol Sci, 2019, 20(9): 1-21
- 4 Samak M, Fatullayev J, Sabashnikov A, et al. Cardiac hypertrophy: an introduction to molecular and cellular basis[J]. Med Sci Monit Basic Res, 2016, 22(1): 75-79
- 5 Campos JC, Fernandes T, Bechara LR, et al. Increased clearance of reactive aldehydes and damaged proteins in hypertension-induced compensated cardiac hypertrophy: impact of exercise training[J]. Oxid Med Cell Longev, 2015, 2015(1): 1-11
- 6 Saheera S, Krishnamurthy P. Cardiovascular changes associated with hypertensive heart disease and aging[J]. Cell Transplant, 2020, 29

- (1): 1-10
- 7 曾量波, 梁子敬, 王鹏鲲, 等. 阿司匹林对压力负荷性心肌肥厚大鼠左心室重构的影响[J]. 中国临床药理学与治疗学, 2005, 2005(7): 787-790
- 8 Wu X, Wei M, Zhang H, et al. The protective effect of aspirin against myocardial hypertrophy in Rats[J]. Biomed Res Int, 2021, 2021(1): 1-10
- 9 Wu R, Laplante MA, de Champlain J. Cyclooxygenase-2 inhibitors attenuate angiotensin II-induced oxidative stress, hypertension, and cardiac hypertrophy in rats[J]. Hypertension, 2005, 45(6): 1139-1144
- 10 Aquila G, Kostina A, Viecelli Dalla Sega F, et al. The Notch pathway: a novel therapeutic target for cardiovascular diseases? [J]. Expert Opin Ther Targets, 2019, 23(8): 695-710
- 11 Mack JJ, Mosqueiro TS, Archer BJ, et al. NOTCH1 is a mechanosensor in adult arteries[J]. Nat Commun, 2017, 8(1): 1620
- 12 蒋瑞远. Notch1 信号通路介导 NSAID 对压力超负荷性心肌肥厚大鼠心脏结构与功能影响的研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2021
- 13 González A, Ravassa S, López B, et al. Myocardial remodeling in hypertension[J]. Hypertension, 2018, 72(3): 549-558
- 14 Chua SK, Wang BW, Lien LM, et al. Mechanical stretch inhibits microRNA499 via p53 to regulate Calcineurin-A expression in rat cardiomyocytes[J]. PLoS One, 2016, 11(2): 1-19
- 15 Quillard T, Charreau B. Impact of notch signaling on inflammatory responses in cardiovascular disorders[J]. Int J Mol Sci, 2013, 14(4): 6863-6888

(收稿日期: 2022-02-13)

(修回日期: 2022-03-22)

(接第 78 页)

- 8 Ye J, Wang YD, Liu X, et al. TLR7 signaling regulates Th17 cells and autoimmunity: novel potential for autoimmune therapy[J]. J Immunol, 2017, 199(3): 941-954
- 9 Patra MC, Shah M, Choi S. Toll-like receptor-induced cytokines as immunotherapeutic targets in cancers and autoimmune diseases[J]. Seminars in Cancer Biology, 2020, 64:61-82
- 10 Kyoung-Woon K, Bo-Mi K, Ji-Yeon W, et al. Toll-like receptor 7 regulates osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis[J]. J Biochem, 2019, 166(3): 259-270
- 11 Burska AN, Thu A, Parmar R, et al. Quantifying circulating Th17 cells by qPCR: potential as diagnostic biomarker for rheumatoid arthritis[J]. Rheumatology:Oxford, 2019, 58(11): 2015-2024
- 12 Chamberlain ND, Seung-jae K, Vila OM, et al. Ligation of TLR7 by rheumatoid arthritis synovial fluid single strand RNA induces transcription of TNF α in monocytes[J]. Ann Rheum Dis, 2013, 72(3): 418-426
- 13 Davies R, Sarkar I, Hammenfors D, et al. Single cell based phosphorylation profiling identifies alterations in Toll-Like receptor 7 and 9 signaling in patients with primary Sjögren's Syndrome[J]. Front Immunol, 2019, 10: 281

- 14 Elloumi N, Fakhfakh R, Abida O, et al. RNA receptors, TLR3 and TLR7, are potentially associated with SLE clinical features[J]. Int J Immunogenet, 2021, 48(3): 250-259
- 15 刘小丽, 高惠英. Pin1 及其在自身免疫性疾病中的研究进展[J]. 中国临床研究, 2019, 32(11): 1586-1588
- 16 Xie MX, Wang JZ, Gong W, et al. NF- κ B-driven miR-34a impairs Treg/Th17 balance via targeting Foxp3[J]. J Autoimmun, 2019, 102: 96-113
- 17 刘玉芳, 严明, 王佳, 等. 类风湿关节炎患者外周血调节性 T 细胞数目变化及其与疾病活动的相关性分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2020, 24(7): 437-442
- 18 Prado DS, Cattley RT, Shipman CW, et al. Synergistic and additive interactions between receptor signaling networks drive the regulatory T cell versus T helper 17 cell fate choice[J]. J Biol Chem, 2021, 297(6): 101330
- 19 Wang YW, Roussel-Queval A, Chasson L, et al. TLR7 signaling drives the development of Sjögren's Syndrome[J]. Front Immunol, 2021, 12: 676010

(收稿日期: 2021-12-30)

(修回日期: 2022-02-06)