

病毒性心肌炎性别差异研究进展

廖光芝¹ 高电萨²

(1. 重庆医科大学, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第一医院心血管内科, 重庆 400010)

【摘要】病毒性心肌炎是导致青少年猝死的常见原因之一。研究发现病毒性心肌炎在发病率和临床表现方面显示出较为明显的性别差异, 相比男性而言, 女性发病率低且病情轻, 后期发展为扩张型心肌病甚至心力衰竭的概率低, 预后佳。近年来研究者们从不同方面对产生这一性别差异的机制作出了相关探讨, 其中包括性激素、信号通路和基因等。现就病毒性心肌炎所表现出的性别差异和其潜在的机制做一综述。

【关键词】病毒性心肌炎; 性别差异; 性激素

【DOI】 10.16806/j.cnki.issn.1004-3934.2020.02.011

Gender Bias in Viral Myocarditis

LIAO Guangzhi¹, GAO Diansa²

(1. *Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China*; 2. *Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China*)

【Abstract】 Viral myocarditis (VMC) is one of the common causes of sudden death in adolescents. The incidence and clinical manifestations of VMC have showed significant gender differences. Compared with males, the incidence of female was lower and the disease was mild. The probability of developing dilated cardiomyopathy and even heart failure in the later stage was low, and the prognosis was good. In recent years, researchers try to explain the mechanisms underlying from various aspects including sex hormones, signaling pathways, genes and so on. This paper reviews gender bias and potential mechanisms of VMC.

【Key words】 Viral myocarditis; Gender bias; Sex hormone

病毒性心肌炎(viral myocarditis, VMC)是指病毒侵犯心脏, 以心肌炎性病变为主要表现的疾病, 主要由柯萨奇病毒 B3(coxsackievirus B3, CVB3)感染引起。该病临床表现轻重不同, 部分患者可逐渐演变为扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy, DCM), 是导致青少年猝死的常见原因之一^[1]。近年来研究表明, VMC 在流行病学、发病机制、临床表现以及预后方面均存在明显的性别差异。流行病学资料显示, VMC 好发于男性, 发病率约为女性的 2 倍, 病情严重, 后期易发生心肌纤维化并进展为 DCM, 5 年死亡率为 75%^[2-3]。进一步的研究表明, 面对心肌炎病毒的感染, 女性体内存在一定的保护机制, 而男性体内这些保护机制的缺乏以及多量的加重因子助推了 VMC 的发生与发展。尤其是性激素, 可能在这种性别差异的形成中发挥了主导作用。目前 VMC 尚无特异性治疗方法, 治疗主要针对病毒感染和心肌炎症, 疗效有限。现就 VMC 所表现出的性别差异相关机制做一综述, 以女性体内存在的保护机制为重点展开对象, 以便发掘更为有效

的治疗手段, 减轻病情, 改善患者预后。

1 雌激素与 VMC

1.1 对病毒的直接抑制作用

VMC 的病程人为分为三个阶段: 第一阶段是病毒感染后对心肌的直接损伤, 第二阶段为自身免疫应答和抗病毒免疫, 第三阶段则发展为 DCM^[4]。研究显示, 雌激素通过其受体可抑制两种已知的 CVB3 受体衰变加速因子的表达, 从而限制病毒感染和复制, 减少感染细胞, 降低病毒的直接损伤^[5]。通过此种途径, 理论上而言, VMC 第一阶段心肌炎的病情能得到减轻。但是, 大量证据表明 VMC 的心肌损伤主要由第二阶段的免疫应答引起, 而不是由病毒直接破坏所致, 所以, 雌激素直接抑制病毒感染和复制的作用对女性患者的保护可能并不明显。

1.2 对免疫损伤的抑制

虽然病毒可以直接造成心肌细胞破坏, 但众多研究纷纷将罪魁祸首指向免疫损伤。研究发现切除胸腺和清除 T 细胞的小鼠 VMC 病情得到明显缓解^[6],

首次证明 T 细胞免疫在 VMC 发病中的作用。之后的研究进一步证实了免疫在 VMC 发病和心肌损伤中的关键角色。女性 VMC 发病率低、病情轻、预后佳的机制尚不完全清楚,但大量研究均提示雌激素在调控免疫应答方面的强大作用。

1.2.1 雌激素与调节性 T 细胞和辅助性 T 细胞

系统性红斑狼疮、Grave's 病等自身免疫病常见于女性,但微小核糖核酸病毒如 CVB3 感染导致的自身免疫破坏在男性中更明显。CVB3 可活化外周自身免疫性 T 细胞、破坏调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg),诱导自身免疫。而 Treg 在决定 CVB3 诱导的心肌炎易感性上发挥了极其关键的作用:抑制心肌炎症反应,维持自身免疫耐受^[7],降低第二阶段的损伤。而雌激素不仅可激活 Treg 抵抗自身免疫破坏^[8],还可促进 T 细胞向辅助性 T 细胞(helper T cell, Th)2 分化,降低 Th1 型免疫应答。因此,通过促进 Treg 和调节 Th 分化,雌激素在一定程度上控制了女性 VMC 的发生与发展。

1.2.2 雌激素与 Th17 免疫应答

Th17 是除 Th1、Th2 细胞亚群外的 CD4⁺T 效应细胞,作为重要的促炎因子参与 VMC 的发生发展。小鼠 CVB3 感染后 Th17 的诱导具有明显的时间和病毒剂量依赖性^[9]:随着 VMC 的进展以及病毒剂量加大,感染小鼠体内脾脏 Th17 显著升高;同时,统计分析 Th17 百分比与小鼠心肌病理学评分等病情评估指标之间的相关性,结果提示 Th17 与心肌炎病情严重程度的高度正相关。当雄性小鼠雌激素治疗后,Th17 下调,病情明显缓解、死亡率显著下降;而雌性小鼠给予雄激素治疗后 Th17 和病情均没有明显变化。雌激素可能介导了此种差异的出现:雌二醇可通过作用于雌激素受体辅助抑制因子显著抑制 Th17 分化,减少患者体内 Th17 百分比,进而减轻炎症,缓解病情,对降低严重 VMC 的发病率有积极作用。

1.2.3 雌激素与 γ 干扰素

在急性 VMC 阶段,自然杀伤(NK)细胞作为 VMC 最早期的炎性细胞,能直接作用于病毒感染细胞,释放穿孔素溶解细胞,发挥固有免疫效应,但同时也大量分泌以 γ 干扰素(IFN- γ)为主的炎症因子,造成炎症反应的扩大,破坏正常心肌细胞^[10]。因此,VMC 极期若能适当下调主要由 NK 细胞分泌的炎症因子 IFN- γ 的分泌,可降低因炎症反应所导致的免疫破坏。Zhou 等^[11]研究发现, CVB3 不能感染 NK 细胞,小鼠 CVB3 感染后 NK 细胞数量百分比没有明显性别差异。但是,相比起雌性小鼠,雄性小鼠感染后 NK 细胞表达的 IFN- γ 水平显著升高,表现出明显的性别差异。其可能的原因是:CVB3 感染后,雌激素可下调 NK 细胞转录因子 T-bet 表达,从而抑制 IFN- γ 的高分泌。

1.2.4 雌激素与巨噬细胞极化

巨噬细胞作为重要的免疫参与者,可极化为 M1 型巨噬细胞(经典活化的巨噬细胞)和 M2 型巨噬细胞(替代活化的巨噬细胞)。M1 型促进 Th1 应答,在炎症早期杀伤病原体并发挥促炎作用;M2 型则主要激活 Th2 反应,可下调免疫应答,阻止炎症反应的扩大^[12]。有研究发现,巨噬细胞极化呈现出明显的性别差异:雄性小鼠体内巨噬细胞倾向于 M1 型极化,而雌性则更多见 M2 型极化。研究^[13]发现:雌激素虽不能影响巨噬细胞的分化,但是可通过对 IRF4(巨噬细胞重要转录因子)的上调显著促进巨噬细胞向 M2 型极化。同时,其另一项研究表明^[14],NK 细胞在不同性别中的衍生因子 IFN- γ /白介素(IL)-4 差异有助于解释这一性别差异现象:雌性小鼠感染中期,NK 细胞分泌的 IL-4 在分泌达到一定阈值介导了雌性小鼠巨噬细胞 M2 极化,而雄性小鼠巨噬细胞的 M1 型极化则可能是由 NK 细胞分泌的 IFN- γ 引发。若给予雌激素治疗,小鼠心肌巨噬细胞的 M1 极化明显减少,雄性小鼠 VMC 病情得到明显缓解。因此,巨噬细胞极化可能成为治疗心肌炎的新靶点。

1.3 雌激素受体与 VMC

1.3.1 两种主要雌激素受体与 VMC

雌激素主要通过 α 和 β 受体发挥生理效应,在某些情况下,后者可抑制前者的表达^[15]。Huber^[16]的研究表明,敲除 α 受体后,小鼠的 VMC 易感性增加,反之,用特异性雌激素受体 α (ER α)激动剂丙基吡唑三醇治疗感染雄性小鼠可预防心肌炎的发生,这可能是由于 ER α 信号传导激活 Treg 应答;而通过 ER β 受体的信号传导,Treg 活化受到抑制。同时,ER α 可增加 I 型干扰素的表达^[17],而后者被证明在预防心脏损伤方面至关重要,可以改善 VMC 病情^[18]。在实验性 CVB3 心肌炎模型中,年轻小鼠(2~4 月龄)所表现出的性别差异在老年小鼠(8~12 月龄)中消失,可能是由于老年小鼠雌激素水平的下降。然而,外源性雌二醇(estradiol, E2)治疗却增加老年小鼠的发病率和死亡率,与年轻小鼠体内固有的丰富雌激素对年轻小鼠中的保护效应完全相反。进一步的研究结果可能给出了解释:与年轻小鼠相比,老年小鼠的 ER α 受体减少大约 90%,而 ER β 受体却增加了两倍,ER α /ER β 受体比值显著降低,即通过 ER β 的信号传导增加而 ER α 信号传导减少。所以,当给予外源性 E2 治疗时,老年小鼠表现为 IFN 表达下降、Treg 激活受损以及与此相关的强促炎反应^[15]。

1.3.2 雌激素受体与氧化应激

近年来,逐渐深入的氧化应激和 VMC 相关性的研究提示:CVB3 和炎症可通过多种途径增加心肌氧化应激,引起细胞坏死、心脏重塑等一系列不良后

果^[19]。抗氧化和氧化应激失衡是引起 VMC 心肌损伤以及病态恶化的重要原因。研究表明, E2 可通过受体刺激超氧化物歧化酶 2 和胱硫醚 γ -裂解酶的表达, 增强 VMC 患者心脏抗氧化能力^[20]。另有研究发现, 通过 ER α 介导的 AKT/GSK-3 β 和 AKT/Bcl-2 活化以及 Caspase 3 表达的抑制, 雌性心肌细胞可免受氧化应激的损伤^[21]。

1.3.3 雌激素受体与心肌纤维化

心肌细胞的再生能力有限, VMC 患者心肌坏死灶常被结缔组织取代发生心肌纤维化 (myocardial fibrosis, MF), 其机制尚未完全阐明。从急性 VMC 发展到 DCM 的过程实质是修复性纤维化到反应性纤维化的过程, 因此, 若能延缓甚至阻止 MF 的发展, 将显著减少后期 DCM 的发生从而极大改善部分 VMC 患者的预后。ER α 和 ER β 均在小鼠心肌成纤维细胞中表达, 以后者为主。Pedram 等^[22]发现, 通过阻断雌性小鼠血管紧张素 II 和内皮素-1 诱导的促纤维化信号传导的作用, ER β 可预防 MF 的发生及延缓其进展。E2 通过激活其受体显著降低雄性和雌性成年大鼠和人成纤维细胞中基质金属蛋白酶 (MMP)-2 基因的表达, 而 MMP-2 基因的过度表达被认为可以导致严重的心脏重构。因此, 雌激素治疗和其受体的激活可能有望改善 VMC 患者预后, 减少 DCM 的发病率。

2 雄激素与 VMC

男性更易发生重症心肌炎, 机制尚不完全清楚, 推测可能与雌激素的缺乏相关。Huber 等^[23]的研究发现, 相比由雌激素治疗的小鼠, CVB3 更快定植于给予外源性雄激素处理小鼠的心脏, 同时, 相比起未处理的雌性小鼠, 给予雄激素处理的雌性小鼠以及雄性小鼠的病毒滴度显著升高, 其实验还提示雄激素促进 Th1 应答。另有研究发现, 雄激素还可增强肿瘤坏死因子、IL-1 和 IL-6 等炎症因子的表达^[24], 增强心肌炎症反应, 促进 VMC 的发生和发展。

雄激素不仅可以影响 VMC 急性炎症过程, 还引导 VMC 后 DCM 的发生。雄激素可增强心脏重塑, 加重心功能不全并促进左心室扩张^[25]。有研究表明^[26], 在急性 VMC 期间, 雄激素可以提高心脏重塑相关基因金属蛋白酶抑制剂、丝氨酸蛋白酶抑制剂、IL-1 β 和 MMP-8 的表达, 而升高的 MMP 组织抑制剂水平被证明与左室纤维化相关, 同时, 在急性阶段, 睾酮增加心脏中的 IL-1 β 和丝氨酸蛋白酶抑制剂水平, 减少心脏 MMP-9 的表达而促进心脏重塑的进展, MMP-9 的缺乏被证明可以导致雄性 VMC 病毒复制增加以及纤维化^[27]。因此, 雄激素在 VMC 到 DCM 的发展过程中起到了推动作用。

近年来, 一种新的心力衰竭生物标志物——生长刺激表达基因 2 蛋白 (growth ST imulation expressed

gene 2, ST2) 受到越来越多的关注。人体 ST2 以两种形式存在: 可溶性 ST2 和跨膜 ST2, 前者作为衡量心力衰竭严重程度的指标之一^[28], 在炎症等病理状态下升高, 以“诱饵”受体形式与 IL-33 结合, 上调簇分化抗原 11 和 IL-1 β 等炎症因子, 在各种炎症疾病中发挥重要的推动作用^[29]。Coronado 等^[30]的研究发现, 在心脏射血分数 (EF) > 45% 的受试青壮年心肌炎患者群体中, 男性患者体内的可溶性 ST2 明显比女性患者高, CD-11 等炎症介质相应地表现出同样的性别差异, 进一步实验发现, 雄激素升高大鼠体内可溶性 ST2 含量, 可能是造成这些差异的原因之一。

3 其他

最新研究发现, 维生素 D (vitamine D, VitD) 可能在炎症和心脏病的发生以及性别差异的形成中发挥作用。心肌炎患者 VitD 明显低于对照组, 低 VitD 与雌性心脏低 EF 相关, 而雄性高 VitD 与低 EF 相关。同时, 通过小鼠 VitD 受体敲除等实验发现, VitD 可减轻雌性小鼠心肌炎病情, 增加雄性小鼠心肌炎症细胞的浸润加重其病情^[31]。

近年来的研究发现自噬参与了 VMC 的发生与发展。CVB3 感染后, 病毒诱导心肌细胞发生自噬并依赖此环节进行复制^[32]。研究发现^[33], 不同性别中病毒对自噬的利用差异可能有助于解释 VMC 的性别差异: 自噬相关基因 (ATG) 5-ATG12 复合物可阻断固有免疫应答, 促进 RNA 病毒复制^[34], 虽然与雄性大鼠相比, 雌性具有更高水平的 AGT5 表达, 但是, 在感染 CVB3 之后, 雌性 AGT5 的表达显著下降, 自噬的激活相应减少, 病毒对自噬的利用难以充分实现, 从而减少不良后果。

Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLR) 是非特异性免疫中重要的组成成分, 也是连接天然免疫与特异性免疫的桥梁。近年来众多研究发现心肌感染病毒后, TLR 引起一系列炎症反应介导心肌免疫应答, 参与 VMC 的发病, 尤其是 TLR4, 不仅被证明加重炎症反应, 导致心肌坏死水肿, 还可能是加剧心肌 MF 的重要因素。Frisancho-Kiss 等^[35]的研究表明, CVB 感染 3 d 后, 雄性大鼠体内的 TLR4 表达显著升高, 而雌性体内 TLR2 的表达上升。感染早期给予 TLR2 激动剂可降低雄性大鼠的死亡率^[36], 原因可能在于 T 细胞上的 TLR2 通路可以提高 Treg 应答^[37], 从而下调自身免疫反应, 减轻雌性心肌炎病情。

综上所述, VMC 在发病、病情程度和预后方面存在显著的性别差异, 性激素可能是导致这种性别差异最重要的原因, 其他环节与性激素的关系目前尚不清楚。雌激素可减轻炎症反应, 改善心肌重构, 改善女性患者的病情以及预后。反之, 雄激素可增强炎症反应, 诱导心肌纤维化和心脏重塑, 促使 VMC 向 DCM

发展。因此,对于 VMC 患者,促进雌激素分泌以及其受体表达,暂时减少或抑制雄激的表达,理论上有望成为急性 VMC 新的辅助治疗靶点,但临床效果和伴随的副作用还需进一步实验探究。了解 VMC 性别差异的相关机制有助于更好地评估患者发病风险和预后情况,以及为进一步研发有效的 VMC 治疗药物提供理论支撑。

参考文献

- [1] 倪荣,李丽丽. 病毒性心肌炎的发病机制和治疗进展[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2016,19(6):936-938.
- [2] Feldman AM,McNamara D. Myocarditis[J]. N Engl J Med,2000,343(19):1388-1398.
- [3] Cocker MS,Abdel-Aty H,Strohm O,et al. Age and gender effects on the extent of myocardial involvement in acute myocarditis:a cardiovascular magnetic resonance study[J]. Heart,2009,95(23):1925-1930.
- [4] Pollack A,Kontorovich AR,Fuster V,et al. Viral myocarditis—diagnosis, treatment options,and current controversies[J]. Nat Rev Cardiol,2015,12(11):670-680.
- [5] Huber SA. Role of estrogen in suppressing autoimmunity in coxsackievirus B3-induced myocarditis[J]. Future Virol,2010,5(3):273-286.
- [6] Woodruff JF,Woodruff JJ. Involvement of T lymphocytes in the pathogenesis of coxsackie virus B3 heart disease[J]. J Immunol,1974,113(6):1726-1734.
- [7] 林媛媛,吴乐程,孙成勇,等. 病毒性心肌炎患者外周血中 Th17 细胞和调节性 T 细胞的变化研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(22):98-101.
- [8] Huber SA. Cocksackievirus B3-induced myocarditis:infection of females during the estrus phase of the ovarian cycle leads to activation of T regulatory cells[J]. Virology,2008,378(2):292-298.
- [9] Li Z,Yue Y,Xiong S. Distinct Th17 inductions contribute to the gender bias in CVB3-induced myocarditis[J]. Cardiovasc Pathol,2013,22(5):373-382.
- [10] 李锋,刘利,饶帮复,等. γ 干扰素与病毒性心肌炎[J]. 心血管病学进展,2004,25(6):73-75.
- [11] Zhou N,Yue Y,Xiong S. Sex hormone contributes to sexually dimorphic susceptibility in CVB3-induced viral myocarditis via modulating IFN- γ + NK cell production[J]. Can J Cardiol,2018,34(4):492-501.
- [12] Ivanova EA,Orekhov AN. Monocyte activation in immunopathology:cellular test for development of diagnostics and therapy[J]. J Immunol Res,2016,2016:1-9.
- [13] Li L,Jing-Ping HU,Yan Y. Estrogen promotes M2 macrophages polarization by increasing IRF4 expression[J]. Curr Immunol,2013,4:23-27.
- [14] Liu L,Yue Y,Xiong S. NK-derived IFN- γ /IL-4 triggers the sexually disparate polarization of macrophages in CVB3-induced myocarditis[J]. J Mol Cell Cardiol,2014,76:15-25.
- [15] Andreas K,Iwona B,Huber SA. Age-associated changes in estrogen receptor ratios correlate with increased female susceptibility to coxsackievirus B3-induced myocarditis[J]. Front Immunol,2017,8:1585.
- [16] Huber S. ER β and ER α differentially regulate NKT and V γ 4 + T-cell activation and T-regulatory cell response in coxsackievirus B3 infected mice[J]. J Clin Cell Immunol,2016,6(6):1-9.
- [17] Seillet C,Laffont S,Tremolieres F,et al. The TLR-mediated response of plasmacytoid dendritic cells is positively regulated by estradiol in vivo through cell-intrinsic estrogen receptor α signaling[J]. Blood,2012,119(2):454-464.
- [18] Buskiewicz IA,Koenig A,Roberts B,et al. c-FLIP-Short reduces type I interferon production and increases viremia with coxsackievirus B3[J]. PLoS One,2014,9(5):e96156.
- [19] 仲娟月,李彩莹,梁雨亭. 病毒性心肌炎中柯萨奇 B3 病毒对宿主直接损伤机制的研究进展[J]. 心血管病学进展,2017,38(3):355-358.
- [20] Zhu X,Tang Z,Cong B,et al. Estrogens increase cystathionine- γ -lyase expression and decrease inflammation and oxidative stress in the myocardium of ovariectomized rats[J]. Menopause,2013,20(10):1084-1091.
- [21] Wang F,He Q,Sun Y,et al. Female adult mouse cardiomyocytes are protected against oxidative stress[J]. Hypertension,2010,55(5):1172.
- [22] Pedram A,Razandi M,Narayanan R,et al. Estrogen receptor beta signals to inhibition of cardiac fibrosis[J]. Mol Cell Endocrinol,2016,434:57-68.
- [23] Huber SA,Pfaeffle B. Differential Th1 and Th2 cell responses in male and female BALB/c mice infected with Cocksackie virus group B type 3[J]. J Virol,1994,68(8):5126-5132.
- [24] Wang M,Tsai BM,Kher A,et al. Role of endogenous testosterone in myocardial proinflammatory and proapoptotic signaling after acute ischemia-reperfusion[J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2005,288(1):H221-H226.
- [25] Nikolic I,Liu D,Bell JA,et al. Treatment with an estrogen receptor-beta-selective agonist is cardioprotective[J]. J Mol Cell Cardiol,2007,42(4):769-780.
- [26] Heymans S,Schroen B,Vermeech P,et al. Increased cardiac expression of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and tissue inhibitor of metalloproteinase-2 is related to cardiac fibrosis and dysfunction in the chronic pressure-overloaded human heart[J]. Circulation,2005,112(8):1136-1144.
- [27] Cheung C,Marchant D,Walker KY,et al. Ablation of matrix metalloproteinase-9 increases severity of viral myocarditis in mice[J]. Circulation,2008,117(12):1574-1582.
- [28] Dieplinger B,Mueller T. Soluble ST2 in heart failure[J]. Clin Chim Acta,2015,443:57-70.
- [29] Brad G,Sophie P. The ST2/IL-33 axis in immune cells during inflammatory diseases[J]. Front Immunol,2017,8:475.
- [30] Coronado MJ,Bruno KA,Blauwet WA,et al. Elevated sera sST2 is associated with heart failure in men \leq 50 years old with myocarditis [J]. J Am Heart Assoc,2019,8(2):e008968.
- [31] Bruno KA,Mathews J,Douglass W,et al. Abstract 386:sex differences in vitamin D alter inflammation during heart disease [J]. Circ Res,2018,123(suppl1):A386.
- [32] Zhai X,Bai B,Yu B,et al. Cocksackievirus B3 induces autophagic response in cardiac myocytes in vivo[J]. Biochemistry (Mosc),2015,80(8):1001-1009.
- [33] Zang F,Chen Y,Lin Z,et al. Autophagy is involved in regulating the immune response of dendritic cells to influenza A (H1N1) pdm09 infection[J]. Immunology,2016,148(1):56-69.
- [34] Jounai N,Takeshita F,Kobiyama K,et al. The Atg5 Atg12 conjugate associates with innate antiviral immune responses[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2007,104(35):14050-14055.
- [35] Frisancho-Kiss S,Davis SE,Nyland JF,et al. Cutting edge:cross-regulation by TLR4 and T cell Ig mucin-3 determines sex differences in inflammatory heart disease[J]. J Immunol,2007,178(11):6710-6714.
- [36] Roberts BJ,Dragon JA,Huber SA,et al. Sex-specific signaling through Toll-like receptors 2 and 4 contributes to survival outcome of Cocksackievirus B3 infection in C57Bl/6 mice[J]. Biol Sex Differ,2012,3(1):25.
- [37] Liu G,Zhang L,Zhao Y. Modulation of immune responses through direct activation of Toll-like receptors to T cells[J]. Clin Exp Immunol,2010,160(2):168-175.

收稿日期:2019-05-18