

·综述·

莱姆病致病机理研究进展

李 静^a, 宝福凯^{a*}, 柳爱华^{a,b*}, 李天俊^c

(昆明医科大学 a. 热带医学研究所 病原生物学与免疫学系; b. 生物化学与分子生物学系; c. 第一临床医学院, 中国云南 昆明 650500)

摘要: 莱姆病是 20 世纪 70 年代发现的一种由硬蜱叮咬传播的自然疫源性人兽共患传染病, 严重威胁人类健康, 引起全球性的关注。伯氏疏螺旋体是莱姆病的病原体。目前莱姆病在很多方面的研究已经取得显著进展, 但其致病机理尚不完全清楚, 主要原因可能是莱姆病病原体及其成分直接作用、炎性细胞因子作用以及自身免疫因素的影响。对近年有关莱姆病致病机理的研究进展进行概述。

关键词: 莱姆病; 伯氏疏螺旋体; 病原体; 炎性因子; 自身免疫

中图分类号: R183.5

文献标识码: A

文章编号: 1007-7847(2014)02-0173-06

Progresses on Pathogenesis of Lyme Disease

LI Jing^a, BAO Fu-kai^{a*}, LIU Ai-hua^{a,b*}, LI Tian-jun^c

(a. The Institute for Tropical Medicine, Department of Microbiology and Immunology; b. Department of Biochemistry and Molecular Biology; c. The First Clinical Medical College, Kunming Medical University, Kunming 650500, Yunnan, China)

Abstract: Lyme disease was found by the tick-borne spirochaete *Borrelia burgdorferi* infection zoonosis in the 1970s, which has been a serious threat to human. *Borrelia burgdorferi* is the pathogen of Lyme disease. Recent researches show that Lyme disease has been made great progress in many respects, but the pathogenesis is not entirely clear, the main reason may be the direct effects of the pathogen and the composition, the role of inflammatory cytokines, and the autoimmune factors. Research progresses of pathogenesis of Lyme disease are reviewed.

Key words: Lyme disease; *Borrelia burgdorferi*; pathogen; inflammatory cytokine; autoimmune

(*Life Science Research*, 2014, 18(2): 173~178)

莱姆病(Lyme disease, LD)是 1977 年由耶鲁大学 Steere 博士在美国康涅狄格州莱姆镇(Lyme Town)首次发现的一种由伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)引起,经硬蜱叮咬传播的自然疫源性人兽共患传染病。自然界的伯氏疏螺旋体主要存在于肩板硬蜱的中肠中,在蜱与哺乳动物之间进行感染循环,人被感染伯氏疏螺旋体的蜱叮咬后,伯氏疏螺旋体可在人体内长时间存在,并且经由蜱的唾液和肠反流物等侵入皮肤在局部繁殖,经 3~30 d 扩散后,在叮咬部位就会出现典型

的游走性红斑(erythema chronicum migrans, ECM),ECM 为莱姆病的主要症状,同时螺旋体还可通过血液或淋巴扩散至全身其他器官和组织^[1]。莱姆病主要分布于美国、欧洲和亚洲,具有分布广、传播快、致残率高等特点,严重威胁人类健康,成为全球公共卫生问题,引起全球关注。近年来,国内外学者在莱姆病病原学、临床表现、流行病学、实验室诊断以及治疗和预防等方面的研究取得显著进展,但对莱姆病致病机理的研究迄今尚无定论,本文就莱姆病致病机理的研究进展作一综述。

收稿日期:2013-05-22;修回日期:2013-07-29

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81060134);云南省自然科学基金资助项目(2007C069M;2010CD221;2011FB244)

作者简介:李静(1984-),女,陕西宝鸡人,硕士研究生,主要从事热带传染病与结核病研究;*通讯作者:宝福凯(1962-),男,云南腾冲人,昆明医科大学教授,博士,博士生导师,主要从事热带病研究,E-mail:baofukai@126.com;柳爱华(1964-),女,云南易门人,昆明医科大学教授,硕士,博士生导师,主要从事热带病致病机理研究,E-mail:lunaihu123@yahoo.com.cn。

1 病原体及其成分的直接作用

莱姆病的临床表现与其病原体的不同基因型有关,伯氏疏螺旋体(*Borrelia burgdorferi*)是莱姆病的病原体,迄今已知伯氏疏螺旋体有 12 个不同的基因型,但仅有 3 个基因型对人类致病,即 *B. afzelii*(埃氏疏螺旋体)、*B. garinii*(伽氏疏螺旋体)、*B. burgdorferi sensu stricto*(狭义伯氏疏螺旋体),这 3 个基因型均可引起慢性游走性红斑^[2]。*B. afzelii* 主要引起皮肤病变,*B. garinii* 与神经系统症状有关,*B. burgdorferi sensu stricto* 与关节炎有关。研究发现^[3],在欧洲,这 3 个基因型均可引起莱姆病,这是由于其主要的传播媒介蜱子硬蜱可以同时感染多个基因型而致病。中国台湾学者报道^[4],收集 95

位莱姆病患者的血清和皮肤活检标本,通过分子生物学方法,用系统进化树分析后发现 *B. afzelii* 在同基因种群中的序列同源性为 100%,说明 *B. afzelii* 与莱姆病的皮肤病变有关,但这一观点存在较大争议。Panelius 等^[5]取 4 位莱姆病神经系统损害患者的脑脊液检查,发现就有 1 位是由基因型 *B. garinii* 致病。由此证明,伯氏疏螺旋体具有高度遗传异质性,其不同基因型可引起不同的临床症状。

另外,莱姆病菌血症期短且血液中菌量较少,致病除与伯氏疏螺旋体的不同基因型有关外,也与其不同成分有关,一些学者认为伯氏疏螺旋体的致病物质主要是菌体表面的脂蛋白,这些脂蛋白有较强的致炎作用,通过病理性免疫反应发挥作用,现就几种重要致病物质作一总结。

表 1 伯氏疏螺旋体的致病物质

Table 1 Pathogenic substances of *Borrelia burgdorferi*

Name	Molecular weight	Biological/chemical properties	Pathogenicity
BmpA ^[6,7]	39 kD	The cell surface of lipoprotein	The gene product exists in people with chronic infection; Highly expressed in Lyme disease
OspA ^[8]	31~32 kD	The outer surface lipoprotein	Strong antigenicity; Stimulate synoviocytes to produce many inflammatory cytokines, stimulate T-cells to lead to proliferation responses
OspB ^[9]	34~36 kD	The outer surface lipoprotein	High immunogenicity; Resistance to phagocytosis
OspC ^[10,11]	21 kD	The outer surface lipoprotein	Strong antigenicity; Through RpoN - RpoS way cause disease
DbpB/A ^[12]	19/20 kD	Lipoprotein	Through Rrp2 RpoN - RpoS way pathogenic adhesion to extracellular matrix
BBK32 ^[13,14]	55 kD	The surface lipoprotein	Related to the structure of the fibronectin, play an important role in the infections of Lyme disease
BBA64(P35) ^[15,16]	33 kD	The surface lipoprotein	To play an important role in the process of Rpos way to express <i>Borrelia burgdorferi</i> invades in the host, activating APC and releasing inflammatory mediators like C3a, C5a to cause disease
Complement Inhibitor factor	-	-	-

2 炎性细胞因子的作用

莱姆关节炎致病机理与其他细菌引起的关节炎有所不同,主要原因可能是螺旋体脂蛋白在感染早期引起机体固有免疫应答,随后引起适应性免疫应答,从而造成关节炎和损伤。在小鼠螺旋体感染模型中发现,螺旋体先在局部繁殖,随后扩散至全身,分布到关节、神经、心脏等组织或器官。10~14 d 时出现明显的关节水肿和炎症,主要在膝关节和踝关节。病理切片可见最初主要以中性粒细胞浸润为主,随后伴随单核细胞浸润,滑膜增生和血管翳的形成,但几周后缓解^[17]。近年来越来越多的体内外研究发现,多种炎性细胞因子与莱姆病的致病机理有关。

2.1 刺激因子和抑制因子

白细胞介素(interleukin, IL)是由多种细胞产

生并作用于多种细胞的一类细胞因子。目前已发现 30 多种白细胞介素,主要参与免疫调节、造血、炎症反应等过程。大量研究表明,白细胞介素在莱姆关节炎的致病机理中发挥重要作用,常见的有 IL-1、IL-6、IL-8、IL-10、IL-32、IL-37 等,其他如转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β) 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)。其中 IL-1、IL-6、TNF 和趋化因子家族是启动炎症反应的关键因子,被称为促炎因子。

体内外的研究发现^[18],伯氏疏螺旋体的脂蛋白可激活 Toll 样受体 2 (TLR2),导致关节组织的巨噬细胞活化,释放炎前细胞因子,包括白细胞介素-1 (IL-1)、白细胞介素-8 (IL-8) 和肿瘤坏死因子- α (TNF- α),引起中性粒细胞渗出和浸润,启动炎症过程。伯氏疏螺旋体内的中性粒细胞可以诱导 IL-1、IL-6、IL-23 和 TNF。研究发现^[19],IL-1 和

TNF- α 可诱导滑膜细胞产生胶原酶和前列腺素, 胶原酶可溶解关节中的胶原纤维, 引起关节损伤, 而前列腺素可导致疼痛加重, 这在关节炎的形成和加重上起重要作用。另外, TNF- α 和硝基酪氨酸对神经鞘细胞和轴索有直接的损伤。这些细胞因子和炎症介质虽能造成机体的损伤, 但也有助于宿主的免疫防御。另有报道^[20], IL-10 可以抑制莱姆关节炎的炎症应答过程, 主要是通过抑制炎症性细胞因子产生的巨噬细胞来抑制伯氏疏螺旋体及其脂蛋白引起的炎症应答, 从而抑制莱姆关节炎的发生。

IL-32 是新近发现的一种炎症细胞因子, 主要由 T 淋巴细胞、自然杀伤细胞、上皮细胞和血液单核细胞产生, 在适应性免疫应答和固有免疫应答中发挥作用, 并与疾病的严重程度有关, 尤其是自身免疫性炎症性疾病^[21]。研究发现^[22], IL-32 可以协同核苷酸结合的寡聚化结构域蛋白 1 和 2 (Nucleotide-binding oligomerization domain protein, NOD1、NOD2), 通过胱天蛋白酶-1 (caspase-1) 依赖的信号通路途径促进细胞分化, 激活 IL-1 β 和 IL-6 的产生, 在炎症反应和自身免疫性疾病等方面发挥作用。另有报道^[23], IL-32 在类风湿性关节炎滑膜的活组织检测中呈高表达, 而在骨关节炎的滑膜组织中没有检测到 IL-32 的表达, 可认为 IL-32 作为前炎症反应细胞因子参与类风湿关节炎的发生发展并与其严重程度密切相关。而莱姆关节炎的发生即与固有免疫反应有关, 也与适应性免疫反应有关, 与类风湿性关节炎致病机理某些方面相似, 因此作者认为, 莱姆关节炎的发生与 IL-32 有关, 但其具体关系有待进一步研究。

IL-37 亦是新近发现的一种具有炎症抑制作用的细胞因子。它属于 IL-1 家族, 与经典 IL-1 家族成员具有共同结构域, 经过半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1 的剪切变成熟, 在外周血单核细胞、树突状细胞、巨噬细胞和上皮细胞中均可检测到 IL-37 的表达。研究发现^[24], IL-37 具有抑制固有免疫应答的作用, 是固有免疫的抑制因子。IL-37 在病原微生物的清除过程中发挥重要作用, 具有抗炎和免疫抑制作用, 与自身免疫性疾病、感染性疾病以及代谢性疾病的发生发展有关^[25]。免疫组化染色发现类风湿性关节炎患者滑膜组织细胞内 IL-37 的表达水平较高, 由此说明 IL-37 可能介导一种负反馈机制抑制炎症的过度表达^[24, 26]。由此推断莱姆关节炎的发生与 IL-37 亦有一定关联。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 是一种多功能的蛋白质, 在调节细胞生长、分化及调节免疫功能方面起重要作用, 具有强免疫抑制作用, 可抑制多种免疫细胞 (如造血干细胞、T/B 细胞和单核/巨噬细胞) 生长及功能, 在细胞因子网络中发挥下调免疫应答作用。TGF- β 的信号传递主要通过 SMAD 信号通路和/或 DAXX 信号通路。研究发现, 正常人关节滑膜中 TGF- β 的表达很低, 且仅血管内皮细胞有 II 型受体的表达, 而关节炎患者滑膜中 TGF- β 及其受体表达明显增强, 这是因为关节炎时关节滑膜增厚, 滑膜细胞增生, 增生的滑膜细胞可分泌多种炎症因子, 参与滑膜炎反应以及软骨和骨质的破坏。另外, 关节炎患者的外周血中 TGF- β 的水平也是升高的。莱姆关节炎中 TGF- β 的过度表达主要表现为慢性萎缩性肢皮炎^[27, 28]。

2.2 趋化因子

趋化因子 (Chemokines) 是指白细胞和某些组织细胞分泌的一类小分子蛋白 (相对分子质量多为 8~10 kD)。根据其分子 N 端半胱氨酸残基的数目和排列位置可分为 4 个亚家族: 即 CXC、CC、C 和 CX3C。趋化因子受体根据其对应的趋化因子分类, 包括 CXCR1~5、CCR1~11、CR1 及 CX3CR1。趋化因子的功能行使主要由趋化因子受体介导, 趋化因子与其受体之间的相互作用控制着各种免疫细胞定向迁移, 吸引炎性细胞移动到炎症部位, 增强炎性细胞的吞噬杀伤功能, 促进其释放炎症介质参与炎症的发生发展过程, 在固有免疫和适应性免疫反应中发挥作用^[29]。通过对关节炎易感小鼠 (C3H) 和耐受小鼠 (C57B16/J (B6)) 模型中细胞因子和趋化因子表达的比较发现, 只有中性粒细胞趋化因子受体 CXCL1 (KC) 和单核巨噬细胞趋化因子受体 CCL2 (MCP-1) 在 C3H 小鼠关节中过度表达。对 CXCL1 和 CCL2 在莱姆关节炎中严重程度进行比较发现, CCL2 缺陷小鼠的关节炎较重, 而 CXCL1 缺陷小鼠关节炎较轻^[30]。另有报道^[31], 当伯氏疏螺旋体侵入心脏时, 可以诱导巨噬细胞趋化因子受体 CCL2 在莱姆心脏炎中表达, 但是目前没有动物模型报道 CCL2 在心脏损害中的严重程度究竟如何。Tjernberg 等^[32] 在神经莱姆病患者脑脊液中发现一种 B 淋巴细胞趋化因子受体 CXCL13 (BLC), 而在非炎症性或其他炎症性神经系统损害患者脑脊液中未发现, 由此推断, CXCL13 与神经莱姆病的发生有关, 可作为一种早期

感染指标。Schmidt 等^[33]收集神经莱姆病患者的脑脊液和血清样本,采用 ELISA 和标准曲线测定样本浓度,结果发现趋化因子受体 CXCL13 在莱姆病神经系统损害时有一定的敏感性和特异性,这与伯氏疏螺旋体表面特异性抗体有关,进一步证实以往学者的观点。另有报道^[34],CXCL9 和 CXCL10 在莱姆病慢性游走性红斑伴随慢性萎缩性肢皮炎中高表达,而 CXCL13 在莱姆淋巴瘤中高表达。综上所述,趋化因子及其受体对莱姆病及其并发症的致病机制至关重要。

2.3 T 细胞的作用

效应性 CD4⁺ T 细胞即辅助性 T 细胞(Helper T cells,Th)具有协助体液免疫和细胞免疫的功能,在机体适应性免疫应答和免疫调节中发挥作用,通过与主要组织相容性复合体 II (major histocompatibility complex II,MHC II)递呈的多肽抗原反应被激活,激活后 Th 细胞可以分泌细胞因子,调节或者协助免疫反应。决定 CD4⁺ T 细胞分化方向的关键因素是局部微环境中细胞因子的不同。CD4⁺ T 细胞在不同细胞因子环境中可分化为 Th1、Th2、Treg 和 Th17 4 个亚群,在一定条件下,各 Th 细胞亚群之间可以互相转化,从而使机体的免疫效应和免疫抑制处于平衡状态。伯氏疏螺旋体的脂蛋白经过一系列反应启动炎症过程后,巨噬细胞对螺旋体抗原进行加工、处理和提呈,导致 CD4⁺ T 细胞活化,发挥细胞免疫反应,释放更多细胞因子,进一步加重关节炎,并使关节炎慢性化^[18]。

早期研究认为^[8],在莱姆关节炎发生过程中,CD4⁺ Th1 细胞发挥主要作用,CD8⁺ T 细胞起次要作用,而 CD4⁺ Th2 细胞和 B 细胞对关节炎有对抗作用,但目前这一观点遭到质疑。近年来,新的研究发现,在多种关节炎模型中,主要是 Th17 细胞而不是 Th1 细胞发挥致病作用。Th17 细胞,一个新亚群 Th 细胞,通过释放 IL-17 及其他细胞因子在自身免疫组织损伤中起到至关重要的作用,为阐述莱姆关节炎致病机理打开新思路^[35,36]。进一步研究发现^[37],在莱姆关节炎患者关节液中检测到 IL-17,此外在中性粒细胞和单核巨噬细胞诱导出的 IL-1、IL-6、IL-23 和 TGF- β 都是 Th17 细胞分化中重要的细胞因子。同时在莱姆关节炎患者的血清学检查中发现,大多数患者的血清中含有 Th17 细胞,固有免疫系统和诱导出的 Th17 细胞的免疫应答对莱姆关节炎发病机理的研究有重要作用^[38]。

调节性 T 细胞(regulatory T cells,Treg)是体内存在的另一类功能独特的 T 淋巴细胞亚群,能够分泌 IL-4、IL-10 和 TGF- β ,对效应 T 细胞具有免疫抑制作用,能够控制免疫应答的强度,减轻对机体组织的损伤^[39]。而 Th17 细胞的标志性细胞因子 IL-17 在关节炎模型中被认为是一种促炎因子,IL-17 可以联合局部炎性因子 IL-6、IL-8 和基质金属蛋白酶等进一步加剧关节损伤。促炎性 Th17 细胞与抑制性 Treg 之间平衡的破坏在自身炎症性免疫疾病中是一个关键因素^[40]。

2.4 Toll 样受体(Toll-like receptors,TLR)

Toll 样受体(Toll-like receptors,TLR)是表达在细胞表面或细胞内的 I 型跨膜糖蛋白,分为胞膜外区,胞浆区和跨膜区三部分,存在于多种细胞中,包括上皮细胞及多种免疫细胞(如巨噬细胞和树突状细胞等),属于模式识别受体家族。Toll 样受体在机体感染的固有免疫中起关键作用,也是连接固有免疫和适应性免疫的桥梁。当机体感染伯氏疏螺旋体后,螺旋体脂蛋白可以激活 Toll 样受体,特别是 TLR-2 和 TLR-4,连同 CD14 细胞,启动炎症反应过程^[41,42]。除此之外,Toll 样受体信号通路中的 MyD88 信号分子缺乏也可引发炎症,相反,趋化因子受体 CXCR2 可以减少炎症发生^[31]。Bernardino 等^[43]报道,TLR1、TLR2、TLR5 和 TLR9 与神经莱姆病致病机制有关,以恒河猴的星形胶质细胞和小神经胶质细胞为模型,研究 TLR 在伯氏疏螺旋体介导的炎症反应中作用,结果表明,星形胶质细胞和小神经胶质细胞的炎症免疫反应与 TLR1、TLR2 和 TLR5 有关;小神经胶质细胞的吞噬作用除了与 TLR1、TLR2 和 TLR5 有关,还与 TLR4 有关。Dickinson 研究发现^[44],机体感染伯氏疏螺旋体后,伯氏疏螺旋体逃避适应性免疫应答,通过改变其表面脂蛋白的表达而改变宿主自身抗原的表达,为了控制伯氏疏螺旋体感染,宿主依赖 B 细胞的体液免疫应答,Toll 样受体是获得 T 细胞依赖性抗原和 T 细胞非依赖性抗原必不可少的物质,在莱姆病致病机理中有重要作用。另外,大多数学者认为^[45,46],TLR1/2 在莱姆病致病机理中较为重要,以 TLR1/2 缺陷小鼠与野生型小鼠为模型,研究发现伯氏疏螺旋体的多种基因表达发生改变,如 bbe21(伯氏疏螺旋体质粒编码基因)和 bb0665(糖基转移酶编码基因)在 TLR1/2 缺陷小鼠体内高表达,而 bb0731 和 bba74(细胞周质蛋白编码基因)在 TLR1/2 缺陷小鼠体内低表达,

PCR 检测技术支持以上观点。

3 自身免疫因素

一些比较难治的关节炎可能是由于伯氏疏螺旋体的外膜蛋白与关节中某些组织细胞成分相类似而引起免疫性疾病,主要有 3 种解释:持续感染、T 细胞表位的模仿以及其他细胞活化。也有人提出第 4 种解释,即保留伯氏疏螺旋体的自身抗原性,但这在莱姆关节炎患者的关节组织样本中并未得到证实^[47]。

新的研究表明,难治性莱姆关节炎是伯氏疏螺旋体感染后的一种长期慢性免疫性关节炎,与自身抗体和 T 细胞的免疫应答密切相关。而且,人类淋巴细胞功能相关抗原-1(LFA-1)与伯氏疏螺旋体外膜表面抗原 A(OspA)肽链部分有部分同源性,OspA 会延长关节炎的病程,LFA-1 是一种局部激动剂,会引起关节炎的持续症状^[48]。Steere 等^[49]通过小鼠模型研究发现,伯氏疏螺旋体感染人体的同时,OspA 可以激活 Th1 的免疫应答,继而引起自身免疫性应答引发关节炎。此外,伯氏疏螺旋体的外膜蛋白 OspB 有抗吞噬作用,细胞壁中的脂多糖(lipopolysaccharide,LPS)具有类似细菌内毒素的生物学活性,均提示可能参与致病过程。伯氏疏螺旋体鞭毛蛋白(41 kD)有属特异性和强免疫原性,其抗体出现也是早期感染指标之一,但与其他疏螺旋体有交叉反应。研究发现^[50],菌体蛋白 41 kD 的单克隆抗体与人神经轴突存在部分共同或相似抗原,从而引起病理性免疫反应参与致病过程,导致自身免疫性疾病的发生。

4 结语

综上所述,目前对莱姆关节炎致病机理研究成为热点,本实验室将自行纯化的 rBmpA 稀释蛋白液直接注射昆明小鼠胫跗关节腔内诱导关节炎,然后检测关节组织匀浆中细胞因子 Th17 的变化,从而验证 rBmpA 与莱姆关节炎致病机理的关系,为阐述莱姆关节炎致病机理提供新思路。炎性细胞因子的作用与莱姆病致病机理密切相关,已成为研究重点。莱姆病是一种严重危害人类健康的虫媒传染病,其致病机理的深入研究,可以为临床医师诊断和治疗莱姆病提供新依据。

参考文献(References):

[1] STANEK G, WORMSER G P, GRAY J, et al. Lyme borreliosis[J].

The Lancet, 2012, 379(9814): 461-473.

[2] CASJENS S R, MONGODIN E F, QIU W G, et al. Whole-genome sequences of two *Borrelia afzelii* and two *Borrelia garinii* Lyme disease agent isolates[J]. Journal of Bacteriology, 2011, 193(24):6995-6996.

[3] KRUPKA I, KNAUER J, LORENTZEN L, et al. *Borrelia burgdorferi* sensu lato species in Europe induce diverse immune responses against C6 peptides in infected mice[J]. Clinical and Vaccine Immunology, 2009,16(11): 1546-1562.

[4] CHAO L L, CHEN Y J,SHIH C M. First isolation and molecular identification of *Borrelia burgdorferi* sensu stricto and *Borrelia afzelii* from skin biopsies of patients in Taiwan[J]. International Journal of Infectious Disease, 2011, 15(3):e182-187.

[5] PANELIUS J, RANKI A, MERI T, et al. Expression and sequence diversity of the complement regulating outer surface protein E in *Borrelia afzelii* vs. *Borrelia garinii* in patients with erythema migrans or neuroborreliosis[J]. Microbial Pathogenesis, 2010, 49(6): 363-368.

[6] PAL U, WANG P, BAO F, et al. *Borrelia burgdorferi* basic membrane proteins A and B participate in the genesis of Lyme arthritis[J]. The Journal of Experimental Medicine, 2008, 205(1): 133-141.

[7] 宝福凯,赖名耀,张云波,等. 伯氏疏螺旋体膜蛋白 BmpA 研究进展[J]. 生命科学研究(BAO Fu-kai, LAI Ming-yao, ZHANG Yun-bo, et al. Recent research progress on *Borrelia burgdorferi* membrane protein BmpA[J]. Life Science Research), 2012, 16(5): 463-465.

[8] BATTISTI J M, BONO J L, ROSA P A, et al. Outer surface protein A protects Lyme disease spirochetes from acquired host immunity in the tick vector[J]. Infection and Immunity, 2008, 76(11): 5228-5237.

[9] NEELAKANTA G, LI X, PAL U, et al. Outer surface protein B is critical for *Borrelia burgdorferi* adherence and survival within *Ixodes* ticks[J]. Public Library of Science Pathogens, 2007, 3(3): e33.

[10] ÖNDER Ö, HUMPHREY P T, MCOMBER B, et al. OspC is potent plasminogen receptor on surface of *Borrelia burgdorferi*[J]. The Journal of Biological Chemistry, 2012, 11, 287(20): 16860-16868.

[11] TILLY K, BESTOR A, ROSA P A. Lipoprotein succession in *Borrelia burgdorferi*: similar but distinct roles for OspC and VlsE at different stages of mammalian infection[J]. Molecular Microbiology, 2013, 89(2): 216-227.

[12] OUYANG Z, HAQ S, NORGARD M V. Analysis of the dbpBA upstream regulatory region controlled by RpoS in *Borrelia burgdorferi*[J]. Journal of Bacteriology, 2010, 192(7): 1965-1974.

[13] LI X, LIU X, BECK D S, et al. *Borrelia burgdorferi* lacking BBK32, a fibronectin-binding protein, retains full pathogenicity[J]. Infection and Immunity, 2006, 74(6): 3305-3313.

[14] RANKA R, PETROVSKIS I, SOMINSKAYA I, et al. Fibronectin-binding nanoparticles for intracellular targeting addressed by *B. burgdorferi* BBK32 protein fragments[J]. Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine, 2013, 9(1): 65-73.

[15] BRANGULIS K, TARS K, PETROVSKIS I, et al. Structure of an outer surface lipoprotein BBA64 from the Lyme disease agent *Borrelia burgdorferi* which is critical to ensure infection after a tick bite[J]. Acta Crystallographica. Section D, Biological Crystallography, 2013, 69(Pt 6): 1099-1107.

[16] GILMORE R D Jr, HOWISON R R, DIETRICH G, et al. The bba64 gene of *Borrelia burgdorferi*, the Lyme disease agent, is critical for mammalian infection via tick bite transmission[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2010, 107(16): 7515-7520.

[17] BAO Fu-kai, FIKERIG E. The joint-specific expression profile of *Borrelia burgdorferi* in the murine hosts[J]. Bulletin of Science, Technology & Society, 2008, 24(6): 832-838.

[18] 宝福凯,柳爱华,马海滨,等. 莱姆关节炎发病机理研究进展[J]. 中国病原生物学杂志 (BAO Fu-kai, LIU Ai-hua, MA Hai-

- bin, *et al.* Advances in pathogenesis of Lyme arthritis[J]. *Journal of Pathogen-Biology*, 2009, 4(5): 380–382.
- [19] ONUORA S. Lyme arthritis: spirochaete remnants could explain antibiotic-refractory Lyme arthritis[J]. *Reviews. Rheumatology*, 2012, 8(8): 440.
- [20] GAUTAM A, DIXIT S, PHILIPP M T, *et al.* Interleukin-10 alters effector functions of multiple genes induced by *Borrelia burgdorferi* in macrophages to regulate Lyme disease inflammation[J]. *Infection and Immunity*, 2011, 79(12): 4876–4892.
- [21] FELACO P, CASTELLANI M L, DE LUTTI S M A, *et al.* IL-32: a newly-discovered proinflammatory cytokine[J]. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents*, 2009, 23(3): 141–147.
- [22] CORREA R G, MILUTINOVIC S, REED J C. Roles of NOD1 (NLR1) and NOD2 (NLR2) in innate immunity and inflammatory diseases[J]. *Bioscience Reports*, 2012, 32(6): 597–608.
- [23] HEINHUIS B, KOENDERS M I, VAN DE LOO F A, *et al.* Inflammation-dependent secretion and splicing of IL-32[gamma] in rheumatoid arthritis[J]. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 2011, 108(12): 4962–4967.
- [24] NOLD M F, NOLD-PETRY C A, ZEPP J A, *et al.* IL-37 is a fundamental inhibitor of innate immunity[J]. *Nature Immunology*, 2010, 11(11): 1014–1022.
- [25] TETE S, TRIPODI D, ROSATI M, *et al.* IL-37 (IL-1F7) the newest anti-inflammatory cytokine which suppresses immune responses and inflammation[J]. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 2012, 25(1): 31–38.
- [26] AKDIS M, BURGLER S, CRAMERI R, *et al.* Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : receptors, functions, and roles in diseases[J]. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 2011, 127(3): 701–721.
- [27] MUNOZ-VALLE J F, TORRES-CARRILLO N M, GUZMAN-GUZMAN I P, *et al.* The functional class evaluated in rheumatoid arthritis is associated with soluble TGF- β 1 serum levels but not with G915C (Arg25Pro) TGF- β 1 polymorphism[J]. *Rheumatology International*, 2012, 32(2): 367–372.
- [28] STAHL E A, RAYCHAUDHURI S. Rheumatoid arthritis. Evidence for a genetic component to disease severity in RA[J]. *Nature Reviews. Rheumatology*, 2012, 8(6): 312–313.
- [29] VIOLA A, LUSTER A D. Chemokines and their receptors: drug targets in immunity and inflammation [J]. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2008, 48: 171–197.
- [30] WANG G, PETZKE M M, IYER R, *et al.* Pattern of proinflammatory cytokine induction in RAW264.7 mouse macrophages is identical for virulent and attenuated *Borrelia burgdorferi*[J]. *The Journal of Immunology*, 2008, 180(12): 8306–8315.
- [31] RITZMAN A M, HUGHES-HANKS J M, BLAHO V A, *et al.* The chemokine receptor CXCR2 ligand KC (CXCL1) mediates neutrophil recruitment and is critical for development of experimental Lyme arthritis and carditis[J]. *Infection and Immunity*, 2010, 78(11): 4593–4600.
- [32] TJERNBERG I, HENNINGSSON A J, ELIASSON I, *et al.* Diagnostic performance of cerebrospinal fluid chemokine CXCL13 and antibodies to the C6-peptide in Lyme neuroborreliosis[J]. *Journal of Infection*, 2011, 62(2): 149–158.
- [33] SCHMIDT C, PLATE A, ANGELE B, *et al.* A prospective study on the role of CXCL13 in Lyme neuroborreliosis[J]. *Neurology*, 2011, 76(12): 1051–1058.
- [34] MULLEGGER R R, MEANS T K, SHIN J J, *et al.* Chemokine signatures in the skin disorders of Lyme borreliosis in Europe: predominance of CXCL9 and CXCL10 in erythema migrans and acrodermatitis and CXCL13 in lymphocytoma[J]. *Infection and Immunity*, 2007, 75(9): 4621–4628.
- [35] DARDALHON V, KORN T, KUCHROO V K, *et al.* Role of Th1 and Th17 cells in organ-specific autoimmunity[J]. *Journal of Autoimmunity*, 2008, 31(3): 252–256.
- [36] DONG C. Genetic controls of Th17 cell differentiation and plasticity[J]. *Experimental & Molecular Medicine*, 2011, 43(1): 1–6.
- [37] KIMURA A, KISHIMOTO T. Th17 cells in inflammation[J]. *International immunopharmacology*, 2011, 11(3): 319–322.
- [38] CODOLO G, AMEDEI A, STEERE A C, *et al.* *Borrelia burgdorferi* NapA-driven Th17 cell inflammation in Lyme arthritis[J]. *Arthritis and Rheumatism*, 2008, 58(11): 3609–3617.
- [39] LI Y, JIANG L, ZHANG S, *et al.* Methotrexate attenuates the Th17/IL-17 levels in peripheral blood mononuclear cells from healthy individuals and RA patients[J]. *Rheumatology International*, 2012, 32(8): 2415–2422.
- [40] KANWAR B, FAVRE D, MCCUNE J M. Th17 and regulatory T cells: implications for AIDS pathogenesis[J]. *Current Opinion in HIV and AIDS*, 2010, 5(2): 151–157.
- [41] SMITH S A, JANN O C, HAIG D, *et al.* Adaptive evolution of Toll-like receptor 5 in domesticated mammals[J]. *BMC Evolutionary Biology*, 2012, 12(1): 122.
- [42] BERENDE A, OOSTING M, KULLBERG B J, *et al.* Activation of innate host defense mechanisms by *Borrelia*[J]. *European Cytokine Network*, 2010, 21(1): 17–18.
- [43] BERNARDINO A L, MYERS T A, ALVAREZI X, *et al.* Toll-like receptors: insights into their possible role in the pathogenesis of Lyme neuroborreliosis[J]. *Infection and Immunity*, 2008, 76(10): 4385–4395.
- [44] DICKINSON G S, ALUGUPALLI K R. Deciphering the role of Toll-like receptors in humoral responses to *Borrelia*[J]. *Frontiers in Bioscience (Scholar)*, 2012, (4): 699–712.
- [45] FIKRIG E, NARASIMHAN S, NEELAKANTA G, *et al.* Toll-like receptors 1 and 2 heterodimers alter *Borrelia burgdorferi* gene expression in mice and ticks[J]. *The Journal of Infectious Diseases*, 2009, 200(8): 1331–1340.
- [46] OOSTING M, TER HOFSTED E H, STURM P, *et al.* TLR1/TLR2 heterodimers play an important role in the recognition of *Borrelia spirochetes*[J]. *Public Library of Science*, 2011, 6(10): e25998.
- [47] PUIUS Y A, KALISH R A. Lyme arthritis: pathogenesis, clinical presentation, and management[J]. *Infectious Disease Clinics of North America*, 2008, 22(2): 289–300.
- [48] TROLLMO C, MEYER A L, STEERE A C, *et al.* Molecular mimicry in Lyme arthritis demonstrated at the single cell level: LFA-1 alpha L is a partial agonist for outer surface protein A-reactive T cells[J]. *The Journal of Immunology*, 2001, 166(8): 5286–5291.
- [49] STEERE A C, DROUIN E E, GLICKSTEIN L J. Relationship between immunity to *Borrelia burgdorferi* outer-surface protein A (OspA) and Lyme arthritis[J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2011, 52(3): s259–265.
- [50] TUERLINCKX D, GLUPCZYNSKI Y. Lyme neuroborreliosis in children[J]. *Expert Review of Anti-infective Therapy*, 2010, 8(4): 455–463.