

文章编号: 1004-0374(2010)06-0546-05

· 评述与综述 ·

动物 *TLR4* 基因多态性及其抗病相关性研究进展

贾红敏^{1,2}, 卢立志², 石放雄¹, 李国勤^{2*}

(1南京农业大学动物科技学院, 南京 210095, 2浙江省农科院畜牧兽医所, 杭州 310021)

摘要: TLR4 是天然免疫系统的一种重要模式识别受体, 可选择性识别病原微生物而启动天然免疫, 在宿主天然免疫和获得性免疫中具有重要作用。此外, 大量研究表明, *TLR4* 基因的多态性与多种动物的细菌、病毒和寄生虫性疾病密切相关, 说明通过 *TLR4* 基因的研究可为动物分子标记辅助选育研究提供依据。该文简要论述部分动物 *TLR4* 基因多态性及其与抗病相关性的研究进展。

关键词: *TLR4* 基因; 多态性; 抗病力; 关系

中图分类号: S813.3 **文献标识码:** A

Association of *TLR4* polymorphisms with disease resistance traits in animals

JIA Hong-min^{1,2}, LU Li-zhi², SHI Fang-xiong¹, LI Guo-qin^{2*}

(1 College of Animal Science, Nanjing University of Agricultural Sciences, Nanjing 210095, China;

2 Institute of Animal Science and Veterinary Medicine, Zhejiang Academy of Agricultural Sciences, Hangzhou 310021, China)

Abstract: TLR4 is an important pattern recognition receptor in the natural immune system, which can activate innate immunity by selectively identifying pathogenic microorganisms and plays an important role in the innate immunity and acquired immunity. According to a lot of researches, the genetic polymorphisms of TLR4 are closely related to a variety of diseases in animals, suggesting that it can provide plenty of information for animal molecular marker-assisted breeding. More information about the polymorphisms of *TLR4* gene and their relationships with disease resistance traits in some animals will be introduced briefly in this paper.

Key words: TLR4; polymorphism; disease resistance trait; relationship

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是近年来发现的天然免疫系统中的蛋白质分子, 可特异性识别病原相关分子模式。它们不仅在天然免疫中发挥重要作用, 还可以调节获得性免疫, 是连接先天性免疫和获得性免疫的桥梁, 其中尤以 TLR4 最为重要。研究表明, TLR4 是内毒素脂多糖(LPS)最重要的模式识别受体, 在介导阴性菌及其 LPS 的宿主反应中发挥关键作用^[1]。在人类与多种哺乳动物的研究中已证实, *TLR4* 基因多态性与宿主的炎症应答及对传染性疾病的易感性或遗传抗性密切相关^[2], 因而引起国内外广泛关注。

1 TLR4 简介

Toll样受体最早是在研究果蝇胚胎发育中发现的, 称 dToll。在随后的研究中发现, 它在介导成年果蝇天然免疫信号转导中有重要作用。1997年以来, 研究者陆续发现人与其他哺乳动物存在与 Toll 类似的一组蛋白, 称为 Toll 样受体^[3,4]。目前至少有 13 种 TLRs 被发现, 它们广泛分布于机体各组织

收稿日期: 2009-12-15; 修回日期: 2010-01-19

基金项目: 现代农业产业技术体系建设专项资金(nycytx-45-02); 浙江省重大科技攻关项目(2005C12005-01)

*通讯作者 Tel: 0571-86404135; E-mail: liguoqin123@tom.com

中, 形成能特异性识别大量病原体及组织代谢产物的复杂的信号网络系统^[5]。

TLR4 是 TLRs 家族的重要成员之一, 属于 I 型跨膜蛋白, 其结构分为胞外区、跨膜区和胞内区三部分。胞外区有 18~31 个亮氨酸的重复序列 (leucine-rich repeats, LRRs), 胞内区则由 Tol 同源结构域 (Tol homology domain, TH domain) 和羧基端长短不同的短尾肽组成, 与白介素-1 受体 (interleukin-1 receptor, L-1R) 的胞内区结构形似, 被称为 Toll 样受体/白介素-1 同源结构域 (Toll/L-1-receptor homologous region, TIR)。TLR4 的胞外区高度变异, 以适应不同配体分子的需要; 胞内区却很保守, 以便维持信号转导活性的需要。TLR4 在机体组织中广泛分布, 其 mRNA 可见于树突状细胞^[6]、单核细胞、中性粒细胞、血管内皮细胞、呼吸上皮细胞^[7]、小肠上皮细胞、子宫颈平滑肌细胞等, 是 LPS 应答的主要受体。目前的研究表明, 由 TLR4 介导的对 LPS 的反应应答存在两条信号通路, 即早期 MyD88 依赖性反应通路和后期 MyD88 非依赖性反应通路 (TIRAP 途径)^[8]。

2 TLR4 基因多态性及其抗病相关性

基因多态性是指基因组序列上的变异, 它是决定机体对疾病易感性与抵抗力、疾病临床表现多样性以及不同个体对药物反应性的重要因素。TLR4 可以识别各种病原微生物成分, 诱导机体的天然免疫和获得性免疫反应, TLR4 基因变异可影响其受体结合配体功能及其与配体结合以后的信号转导能力, 对机体的病原识别和抗病性能具有重要影响^[9]。迄今关于实验动物和畜禽 TLR4 基因多态性及其与抗病相关性的研究已有大量报道。

2.1 小鼠

据报道, C3H/HeJ 小鼠在 TLR4 cDNA 的第 2 342 位, 即第 3 个外显子上出现一个碱基颠换: C→A, 使氨基酸序列上第 712 位高度保守的脯氨酸变为非保守性的组氨酸, 从而改变了 TLR4 拓扑结构和信号转导机制, 使其成为研究 TLR4 基因功能的动物模型^[10, 11]。目前以 C3H/HeJ 小鼠作为动物模型对 TLR4 功能的研究已有大量报道, 充分证实了 TLR4 在抗细菌、立克次(氏)体、病毒和寄生虫疾病方面具有重要作用。如 Banus 等^[12]与 Branger 等^[13]发现 C3H/HeJ 小鼠比野生型 (C3H/HeN) 小鼠容易感染百日咳杆菌和肺结核病; Sassá 等^[14]发现感染申克

孢子丝菌 C3H/HeJ 小鼠的前炎症介质 NO (nitric oxide) 和 TNF- α (tumour necrosis factor- α) 及抗炎症因子 IL-10 (interleukin-10) 的水平均低于对照鼠 (C3H/HePas); Campos^[15]等和 Wang 等^[16]的研究分别表明 TLR4 在抗布氏杆菌感染和流感嗜血杆菌感染的天然免疫中发挥重要的作用; Jordan 等^[17, 18]比较研究了静脉接种康氏立克次(氏)体的 C3H/HeJ 小鼠与 C3H/HeN 小鼠的免疫反应, 结果发现 C3H/HeJ 小鼠感染严重、致死性的立克次(氏)体病, 立克次(氏)体在 C3H/HeJ 小鼠体内成对数生长, 数量显著升高。在 C3H/HeN 小鼠体内立克次(氏)体却生长迟缓, 而且 C3H/HeN 小鼠血清中 IL-6、IL-12p40、IL-12p70 和 IL-17 的浓度与活化的 CD4⁺ 和 CD8⁺T 数量显著高于 C3H/HeJ。此外, C3H/HeN 小鼠产生的 IFN- γ 水平和细胞毒性显著高于 C3H/HeJ, 表明尽管立克次(氏)体不含有内毒素脂多糖, 但仍可诱发 TLR4 特异性免疫反应; Kurt-Jones 等^[19]发现, 呼吸道合胞病毒 (RSV) 在 C3H/HeJ 小鼠中的复制量比正常对照小鼠中更多且持续时间更长, 提示 TLR4 能促进机体对病毒的清除; Ding 等^[20]发现与野生型 C3H/HeN 小鼠比较, TLR4 突变的 C3H/HeJ 小鼠在接种肺囊虫时体重减轻迅速, 且肺脏损害更加严重。他们发现感染 8 周后, C3H/HeJ 小鼠支气管肺泡灌洗液中的 IL-10、IL-12、p40 和 MIP-2 水平显著低于 C3H/HeN 小鼠。

2.2 牛

奶牛乳房炎是危害全球奶牛业发展的主要疫病之一, 目前尚缺乏有效的防治措施。近年来, 随着分子生物技术的快速发展, 筛选抗奶牛乳房炎基因与分子标记引起了人们的广泛关注。迄今, 牛 TLR4 基因结构及其多态性与乳房炎的相关性研究已有较多报道, 表明 TLR4 可能在宿主对乳房内感染应答反应中起重要作用, 如 Werling 等^[21]报道牛 TLR4 序列全长有 11 kb, 其氨基酸序列与人和小鼠的同源性分别为 72% 和 65%; White 等^[22]通过扩增牛 TLR4 基因外显子, 进行单核苷酸多态性 (single nucleotide polymorphism, SNP) 扫描, 发现了 32 个 SNP 位点; Lien 和 Ingalls^[23]研究显示, 当乳房中发生大肠杆菌和金色葡萄球菌感染时, 牛乳中 TLR4 介导的可溶性 CD14 和脂多糖结合蛋白的浓度会增加。同时, 由金色葡萄球菌引起的奶牛乳房炎, TLR4 基因表达骤增; Goldammer 等^[24]研究发现, 奶牛乳房炎可提高乳腺中 TLR4 基因表达丰度 3~4 倍以上; Sharma 等^[25]分析了加拿大荷斯坦公牛体细胞和

乳房炎抗性的关系,发现了3个单核苷酸多态位点,分别位于启动子区226位和外显子3区的1656、2021位。此3个多态位点与乳房炎抗性的估计育种值有关联,尤其是SNP(p-226)与奶牛头三个泌乳期奶中的SCS(乳中体细胞评分)相关——具有CC基因型的个体,乳中的SCS高于其他基因型个体;王兴平等^[26,27]研究了奶牛*TLR4*基因5'侧翼区Msp I和第3外显子的多态性及其对乳房炎性状(SCS)影响,发现*TLR4*基因与乳房炎有着重要的关系;Ibeagha-Awemu等^[28]发现不同浓度的LPS与牛乳腺上皮细胞系(MAC-T cells)共培养可以显著上调TLR4与TLR2 mRNA,且MAC-T细胞内TLR4信号转导的MyD88依赖与非依赖途径均被激活。

2.3 猪

GenBank数据及相关研究表明,猪*TLR4*基因仅在外显子3上存在单核苷多态性(SNP)。Shinkai等^[29]证实,猪*TLR4*基因的SNP少于其他物种,只存在7个非同义的SNP,且在11个猪种的*TLR4*基因中的7个氨基酸替换全部位于外显子3上。周波等^[30]通过PCR-SSCP的方法,检测出了5个SNP,并证实了4个为非同义,2个翻译的氨基酸性质发生了改变,并指出在不同品种猪中*TLR4*的SNP出现频率有差异;翟春媛等^[31]采用直接测序和PCR-SSCP方法对野猪、民猪、杜洛克、北京黑猪、长白猪和大白猪6个中外猪种的TLR4基因进行了变异位点扫描和多态性分析,发现不同基因型在6个品种间的分布都存在着极显著的差异($P<0.01$);包文斌等^[32]通过对野猪和国内外11个猪品种编码区部分序列测定和比较,分析猪*TLR4*基因的多态性,发现在外显子193 bp和194 bp处各有一个G/C和G/A变异位点;Palermo等^[33]采用TLR4的4305 bp长度的片段(包括完整的编码区、部分外显子2和启动子区),研究了TLR4基因座在259头猪中的遗传变异分化,共鉴定出34个SNP,其中17个位于编码区,17个位于非编码区,5个非同义变异位点成簇状,位于(或邻近)外显子3的多变区;邱小田等^[34]研究表明,TLR4 mRNA在猪的各种组织中广泛表达,而且在肺脏中的表达量最高,由此推测*TLR4*基因可能与猪呼吸道疾病的抗性有关;Trevisi等^[35]发现猪的肿瘤坏死因子- β 编码基因的表达水平与*TLR4*编码基因表达水平呈正相关($P<0.001$),且TLR4表达水平与TLR2表达水平也呈正相关($P<0.001$);Moue等^[36]采用脂多糖(LPS)或猪特异性肠毒

素大肠杆菌(ETEC)刺激猪的小肠上皮原始细胞(PIE),研究猪小肠上皮细胞经由TLRs对革兰氏阴性菌产生的免疫反应,用RT-PCR检测发现,PIE细胞表达TLR1-9和MD-2 mRNA,其中尤以TLR4/MD-2表达最丰富,PIE细胞免疫染色检测发现TLR4蛋白在PIE细胞内精确表达。LPS刺激的PIE细胞内,TLR4与1型辅助T(Th1)细胞因子如IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-15、IL-18等的表达上调,表明LPS或ETEC刺激PIE可以上调Th1细胞因子,从而诱导炎症反应;但Miller等^[37]发现,采用脂多糖刺激猪肺泡巨噬细胞(PAMs)激活的TLR4对猪消化与呼吸综合征病毒(PRRSV)感染无影响。由此可见,猪*TLR4*基因与抗病的确切关联性还有待于进一步确定。

2.4 鸡

TLR4在家禽中的研究还处于起步阶段,现有的研究成果主要还是集中在鸡及其抗沙门氏菌感染与免疫的研究上。2003年,Leveque等^[38]利用比较基因组学方法,首次克隆了鸡*TLR4*(*ch TLR4*)基因,该基因定位于鸡17号染色体上,全长4452 bp,有3个外显子,编码843个氨基酸;进一步研究发现,在沙门氏菌的3个易感品系和3个抗性品系中,*TLR4*基因突变引起异常表达与沙门氏菌感染有关。Beaumont等^[39]研究了产蛋期母鸡(624只)沙门氏菌感染和*TLR4*基因变异的关系,发现感染后第4周脾脏等器官的载菌状态(carrier state)与*TLR4*基因显著相关($P<0.05$);Sadeyen等^[40]利用沙门氏菌易感和抗性品系进行了*TLR4*基因表达量的研究。在感染后第1、2、4周,抗性品系的*TLR4*基因表达量均高于易感性品系,同时发现,*TLR4*基因的表达量与*Gal 1*和*Gal 2*基因的表达呈强正相关($R=0.74$; $R=0.64$),与IL28、IL218和IFN2 γ 等免疫相关基因也存在不同程度的相关性;李鹏等^[41]也认为鸡沙门氏菌感染后,*TLR4*基因mRNA表达上调,*TLR4*基因在沙门氏菌感染中发挥重要作用。涂健等^[42]用不同剂量的LPS对在不同生长时间的肉仔鸡进行实验,检测多脏器损伤和内毒素识别因子及其对TLR4 mRNA表达的影响,表明12~24 h是LPS诱发鸡多脏器损伤并引起TLR4表达异常的敏感期。刘艳等^[43]采用PCR-SSCP研究我国14个鸡品种和红色原鸡*TLR4*基因外显子2的多态性,结果发现扩增片段有3种基因型AA、AB和BB,分析认为BB基因型可能是机体免疫应答的有利基因型,同时提出鸡*TLR4*基因

第2外显子中的 *G142A* 突变对疾病的抗性和易感性的作用值得进一步研究。

总之, TLR4 作为免疫受体, 对动物(包括人)的免疫应答起到极其重要的作用, 解密 TLR4 的作用机制为阻止和治疗相关疾病提供了新思路。尽管人类与实验动物小鼠 *TLR4* 基因结构与功能的研究已取得很大进展, 但对 TLR4 转导的具体途径以及作用机理, 目前研究还不够清楚。TLR4 基因多态性的研究发现, SNP 的变化可对免疫应答产生影响, 但对于具体的针对性的研究目前还较少, 尤其是 *TLR4* 基因及其多态性与疾病的准确关系, 以及如何用于畜禽的分子标记辅助选育、抗病品种选育、疾病防治等方面的研究还很缺乏, 有必要加强进一步的研究。

[参 考 文 献]

- [1] Beutler B. TLR4: central component of the sole mammalian LPS sensor. *Curr Opin Immunol*, 2000, 12(1): 20-6
- [2] 段朝霞, 朱佩芳, 王正国, 等. *TLR4* 基因3' 未翻译区内 11367 位点突变对荧光素酶表达的影响. 第三军医大学学报, 2006, 28(21): 2115-8
- [3] Medzhitov R, Preston-Hurburt P, Janeway CA. A human homologue of the *Drosophila* Toll protein signals activation of adaptor immunity. *Nature*, 1997, 388: 394-7
- [4] Rock FL, Hardium G, Timans JC, et al. A family of human receptors structurally related to *Drosophila* Toll. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(2): 588-93
- [5] Takeda K, Akira S. Toll-like receptors in innate immunity. *Int Immunol*, 2005, 17(1): 1-14
- [6] Kokkinopoulos I, Jordan WJ, Ritter MA. Toll-like receptor mRNA expression patterns in human dendritic cells and monocytes. *Mol Immunol*, 2005, 42(8): 957-68
- [7] Zhang X, Shan P, Qureshi S, et al. Cutting edge: TLR4 deficiency confers susceptibility to lethal oxidant lung injury. *J Immunol*, 2005, 175(8): 4834-8
- [8] Hoshino K, Kaisho T, Iwabe T, et al. Differential involvement of IFN- β in Toll-like receptor-stimulated dendritic cell activation. *Int Immunol*, 2002, 14(10): 1225-31
- [9] Uenishi H, Shinkai H. Porcine Toll-like receptors: the front line of pathogen monitoring and possible implications for disease resistance. *Dev Comp Immunol*. 2009, 33(3): 353-61
- [10] Qureshi ST, Lariviere L, Leveque G, et al. Endotoxin-tolerant mice have mutations in toll-like receptor 4 (Tlr4). *J Exp Med*, 1999, 189(4): 615-25
- [11] 蒋建新, 朱佩芳, 王正国. 内毒素基因与Toll样受体4基因致病机制的研究进展. *中华创伤杂志*, 2002, 18(12): 765-7
- [12] Banus HA, Vandebriel RJ, Ruiter H, et al. Host genetics of Bordetella pertussis infection in mice: significance of Toll-like receptor 4 in genetic susceptibility and pathobiology. *Inf Immun*, 2006, 74(5): 2596-605
- [13] Branger J, Leemans JC. Toll-like receptor 4 plays a protective role in pulmonary tuberculosis in mice. *Int Immunol*, 2004, 16(3): 509-16
- [14] Sassá MF, Saturi AE, Souza LF, et al. Response of macrophage Toll-like receptor 4 to a *Sporothrix schenckii* lipid extract during experimental sporotrichosis. *Immunology*, 2009, 128(2): 301-9
- [15] Campos MA, Rosinha GMS, Almeida IC, et al. Role of Toll-like receptor 4 in induction of cell-mediated immunity and resistance to *Brucella abortus* infection in mice. *Inf Immun*, 2004, 72(1): 176-86
- [16] Wang XR, Moser C, Louboutin JP, et al. Toll-like receptor 4 mediates innate immune response to haemophilus influenzae infection in mouse lung. *J Immunol*, 2002, 168(2): 810-5
- [17] Jordan JM, Woods ME, Olano J, et al. The absence of toll-like receptor 4 signaling in C3H/HeJ mice predisposes them to overwhelming rickettsial infection and decreased protective Th1 responses. *Infect Immun*, 2008, 76(8): 3717-24
- [18] Jordan JM, Woods ME, Soong L, et al. Rickettsiae stimulate dendritic cells through toll-like receptor 4, leading to enhanced NK cell activation *in vivo*. *J Infect Dis*, 2009, 199(2): 236-42
- [19] Kurt-Jones EA, Popova L, Kwinn L, et al. Pattern recognition receptors TLR4 and CD14 mediate response to respiratory syncytial virus. *Nat Immunol*, 2000, 1(5): 398-401
- [20] Ding K, Shibui A, Wang Y, et al. Impaired recognition by toll-like receptor 4 is responsible for exacerbated murine *Pneumocystis pneumonia*. *Microb Inf*, 2005, 7(2): 195-203
- [21] Werling D, Hope JC, Howard CJ, et al. Differential production of cytokines, reactive oxygen and nitrogen by bovine macrophages and dendritic cells stimulated with toll-like receptor agonists. *Immunology*, 2004, 111: 41-52
- [22] White SN, Kata SR, Womack JE. Comparative fine maps of bovine toll-like receptor 4 and toll-like receptor 2 regions. *Mammal Genome*, 2003, 14(2): 149-55
- [23] Lien E, Ingalls RR. Toll-like receptors. *Crit Care Med*, 2002, 30(1): 1-11
- [24] Goldammer T, Zerbe H, Molenaar A, et al. Mastitis increases mammary mRNA abundance of β -Defensin 5, toll-like receptor 2 (TLR2), and TLR4 but not TLR9 in cattle. *Clin Diagn Lab Immunol*, 2004, 11(1): 174-85
- [25] Sharma BS, Leyva I, Schenkel F, et al. Association of toll-like receptor 4 polymorphisms with somatic cell score and lactation persistency in Holstein bulls. *J Dairy Sci*, 2006, 89(9): 3626-35
- [26] 王兴平, 许尚忠, 马腾壑, 等. 牛TLR4基因5'侧翼区的遗传变异与乳房炎的关联. *遗传*, 2006, 28(12): 1520-4
- [27] 王兴平, 许尚忠, 马腾壑, 等. 牛TLR4基因的遗传多态性与乳房炎的关联分析. *畜牧兽医学报*, 2007, 38(2): 120-4
- [28] Ibeagha-Awemu EM, Lee JW, Ibeagha AE, et al. Bacterial lipopolysaccharide induces increased expression of toll-like receptor (TLR) 4 and downstream TLR signaling molecules in bovine mammary epithelial cells. *Vet Res*, 2008, 39(2): 1-12
- [29] Shinkai H, Tanaka M, Morozumi T, et al. Biased distribution of single nucleotide polymorphisms (SNPs) in porcine toll-like receptor 1 (TLR1), TLR2, TLR4, TLR5 and TLR6

- genes. *Immunogenetics*, 2006, 58(4): 324-30
- [30] 周波, 刘传武, 虞德兵, 等. 用PCR-SSCP方法检测猪Toll样受体4 (TLR4) 基因外显子3的SNP. *畜牧与兽医*, 2008, 40(6): 26-30
- [31] 翟春媛, 杨秀芹, 李海涛, 等. 猪TLR4基因的变异位点分析[C]//中国动物遗传育种研究进展: 第十五次全国动物遗传育种学术讨论会论文集. 2009, 83
- [32] 包文斌, 叶兰, 朱景, 等. 猪TLR4基因外显子1、2多态性的PCR-SSCP分析[C]//中国动物遗传育种研究进展: 第十五次全国动物遗传育种学术讨论会论文集. 2009, 145
- [33] Palermo S, Capra E, Torremorell M, et al. Toll-like receptor 4 genetic diversity among pig populations. *Anim Genet*, 2009, 40(3): 289-99
- [34] 邱小田, 李玉华, 李何君, 等. 猪Toll-like Receptor 4 (TLR4) 的定位和组织表达. *农业生物技术学报*, 2007, 15(1): 37-40
- [35] Trevisi P, De Filippi S, Minieri L, et al. Effect of fructo-oligosaccharides and different doses of *Bifidobacterium animalis* in a weaning diet on bacterial translocation and toll-like receptor gene expression in pigs. *Nutrition*, 2008, 24(10): 1023-9
- [36] Moue M, Tohno M, Shimazu T, et al. Toll-like receptor 4 and cytokine expression involved in functional immune response in an originally established porcine intestinal epitheliocyte cell line. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1780(2): 134-44
- [37] Miller LC, Lager KM, Kehrli ME. Role of toll-like receptors in activation of porcine alveolar macrophages by porcine reproductive and respiratory syndrome virus. *Clin Vaccine Immunol*, 2009, 16(3): 360-5
- [38] Leveque G, Forgetta V, Morroll S, et al. Allelic variation in *TLR4* is linked to susceptibility to *Salmonella enterica* serovar Typhimurium infection in chickens. *Infect Immun*, 2003, 71(3): 1116-24
- [39] Beaumont C, Protais J, Pitel F, et al. Effect of two candidate genes on the *Salmonella* Carrier State in fowl. *Poult Sci*, 2003, 82(5): 721-6
- [40] Sadeyen JR, Trotereau J, Protais J, et al. *Salmonella* carrier state in hens: study of host resistance by a gene expression approach. *Microb Inf*, 2006, 8: 1308-14
- [41] 李鹏, 夏平安, 宋咏梅, 等. 鸡 *TLR4* 基因表达水平与沙门氏菌感染关系的研究. *中国畜牧兽医*, 2009, 36(5): 72-4
- [42] 涂健, 王艳萍, 彭开松, 等. 内毒素诱发鸡多脏器损伤及其对肝TLR4 mRNA表达影响. *生物学杂志*, 2007, 24(6): 13-5
- [43] 刘艳, 包文斌, 常国斌, 等. 14个鸡品种和红原鸡TLR4基因外显子2多态性分析[C]//中国动物遗传育种研究进展: 第十五次全国动物遗传育种学术讨论会论文集. 2009, 40