

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2017.02.012

· 临床研究 ·

TLR9 介导的 Myd88 信号通路分子在稽留流产患者绒毛组织中的表达及其临床意义*

王莉¹ 孙云燕^{1△} 袁军² 朱冬梅² 郑丽君²

(1 上海交通大学附属第一人民医院妇产科 上海 200025; 2 上海市松江区泗泾医院妇产科 上海 201601)

摘要 目的:研究 TLR9 介导的 Myd88 信号通路在稽留流产患者绒毛组织中的表达及其临床意义。**方法:**本研究收集了稽留流产患者及正常分娩者的绒毛组织,采用 Real-time-PCR 及 Western-blot 方法检测了 TLR9 介导 Myd88 信号通路中 TLR9、Myd88、TNF- α 、NF- κ B、IRF1 mRNA 和蛋白表达。**结果:**与正常对照组相比较,TLR9、Myd88、TNF- α 、NF- κ B、IRF1 mRNA 和蛋白在稽留流产患者绒毛组织中相对表达水平显著升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论:**稽留流产的发生与 TLR9/Myd88 信号通路有关。

关键词:稽留流产; Toll 样受体; Myd88 信号通路; 绒毛组织; 炎症反应

中图分类号:R714.21 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2017)02-252-04

Expression and Clinical Significance of TLR9 Mediated Myd88 Signaling Pathway in the Patients with Missed Abortion*

WANG Li¹, SUN Yun-yan^{1△}, YUAN Jun², ZHU Dong-mei², ZHENG Li-jun²

(1 Obstetrics and Gynecology of Shanghai First People's Hospital, Shanghai, 200025, China;

2 Obstetrics and Gynecology of Sijing Hospital of Songjiang District, Shanghai, 201601, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression and clinical significance of TLR9 mediated Myd88 signaling pathway in patients with missed abortion. **Methods:** The villi tissue of missed abortion patients and normal delivery were collected. Real-time PCR and Western blot method were used to detect the mRNA and protein expression of TLR9, Myd88, TNF- α , NF- κ B, IRF1. **Results:** Compared with normal control group, the mRNA and protein expression of TLR9, Myd88, TNF- α , NF- κ B, IRF1 were significantly raised in the abortion group ($P < 0.05$). **Conclusion:** TLR9/Myd88 signaling pathway might be involved in the pathogenesis of missed abortion.

Key words: Missed abortion; Toll-like receptors; Myd88 signaling pathways; Villi; Inflammation

Chinese Library Classification(CLC): R714.21 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2017)02-252-04

前言

稽留流产(Missed abortion, MA)^[1,2]又称过期流产,是指胚胎或胎儿已经死亡但滞留于宫腔内未能及时自然排出的现象,属于自然流产的一种特殊情况^[3]。目前,稽留流产已成为产科常见的病理性妊娠之一。据报道,在正常早期妊娠年轻女性中,稽留流产最高发生率可达 20%^[2]。近年来,随着环境因素恶化及高龄妊娠妇女增多等原因,稽留流产的发生率已呈现出明显的增高趋势。然而,稽留流产病因复杂,发病机制至今尚未完全阐明。其可能与母体内分泌功能紊乱、染色体的数量或结构异常、免疫功能不全、全身性感染疾病以及环境恶化等多种因素有关。在导致稽留流产发生的各种因素中,免疫变化及感染所致的稽留流产目前越来越受到国内外医生和研究者的重视^[4,5]。目前,稽留流产的发生虽然逐年增高,临床仍缺少有效的治疗方法。发生稽留流产严重伤害患者及家人身心健康。因此,探讨其发

病机制具有重要的临床和社会意义。

Toll 样受体(Toll like receptors, TLRs)是一种高度保守的 I 型跨膜蛋白受体^[6,8]。作为先天免疫系统中识别细菌和病毒的主要受体,其参与了多种疾病的发生。人 TLR9 基因^[9,10]与髓样分化因子 88 (myeloid differentiation factor 88, MyD88)基因^[11-13]相连,是 TLR9 信号通路中的一个关键接头分子。因此,本研究收集稽留流产患者及正常分娩患者绒毛组织,采用 Real-time-PCR 及 Western-blot 方法检测 TLR9 介导 Myd88 信号通路中 TLR9、Myd88、TNF- α 、NF- κ B、IRF1 mRNA 和蛋白的表达,进而分析 TLR9 介导 Myd88 信号通路在稽留流产发生过程中的作用,为稽留流产患者的临床诊断及治疗提供新的参考和思路。

1 材料与方法

1.1 研究对象

* 基金项目:上海市自然科学基金项目(12ZR1424300)

作者简介:王莉(1981-),硕士,主治医师,主要研究方向:高危妊娠及妊娠并发症,电话:18019289486, E-mail: wangli8116@163.com

△ 通讯作者:孙云燕(1976-),硕士生导师,副教授,主要研究方向:妇科肿瘤,电话:021-63240090 转妇产科, E-mail: sunyy2003@126.com

(收稿日期:2016-07-20 接受日期:2016-08-15)

本研究整体方案经过本院伦理委员会批准。所有参与研究的患者均签署知情同意书。纳入标准:(1)怀孕前月经规律,停经天数少于20周;(2)怀孕期间未服用激素类或其他影响胎儿的药物;(3)白带检查常规正常,无支原体、衣原体等感染;(4)未发现其他系统疾病以及妊娠合并症;(5)所有研究者均获知情同意。

稽留流产组:收集我院2015年3月到2016年3月收治的稽留流产患者60例。根据病史、妇科检查、尿妊娠试验及多普勒超声等确认为稽留流产,如表1。其中,32例因为阴道不规则出血而就诊(流血时间1至25天不等);患者入选前检查提示生殖解剖结构均无异常,而胚芽/胎儿形态、功能异常,包括无胎心搏动或表现为枯萎囊等;正常对照组:另选同期来我院就诊的60例健康早期妊娠的女性作为正常对照组,所有研究对象符合纳入标准且为自愿要求终止妊娠。正常对照组研究对象,

如表1。既往无腹痛、阴道流血等先兆流产征兆。入选前检查示所有正常对照组研究对象胚芽/胎儿孕囊形态及原始心管搏动均正常。正常对照组与稽留流产组患者相比年龄、孕周及孕次比较都差异无统计学意义($p>0.05$)。

1.2 样本的采集、处理及保存

在无菌条件下采集绒毛组织,采用负压吸引术(负压为400-500 mmHg)吸出绒毛组织。当采用负压吸引术吸出孕囊后,需立即分离出绒毛组织,并用无菌生理盐水冲洗去除血液。将冲洗完毕的绒毛组织即刻分成3份,分别放入贴好标签的2 mL冻存管内(所有冻存管均经DEPC水处理过),并于15分钟内置于 -80°C 低温冰箱中保存备用。3份组织分别用于RT-PCR, ELISA和Western Blot检测。

表1 两组研究对象的一般资料比较

Table 1 Comparison of the baseline information between two groups

Groups	Cases	Age (years)	Menopause (days)	Pregnancies
Missed abortion	60	26.7 $\pm$ 4.5	64 $\pm$ 5	1.2 $\pm$ 0.3
Control group	60	24.4 $\pm$ 3.3	61 $\pm$ 7	1.4 $\pm$ 0.2
P		0.82	0.63	0.55

1.3 试验方法

1.3.1 Real-time-PCR 根据 GenBank 中 Myd88、TNF- α 、NF- κ B、IRF1 的序列,采用 Primer Express 5.0 软件设计相应的引物,引物设计合成(由上海生工生物工程公司设计)如下:

MyD88 (扩增片段长度 265 bp)

Forward Primer: 5'-GAG ATA CGC CAA GGG TCA A T-3'

Reverse Primer: 5'-CTG GAG ACA AGC AGT TTC A G-3'

TLR9 (扩增片段长度 304 bp)

Forward Primer: 5'-TGG CAT CAT CTT CAT TGT CC-3'

Reverse Primer: 5'-GTC CAC AGC AGA AAC CCA GA-3'

NF- κ B (扩增片段长度 302 bp)

Forward Primer: 5'-TGC CTC CAG TGA GAA GAA CA -3'

Reverse Primer: 5'-GCA CCA GAA GTC CAG GGT TA-3'

TNF- α (扩增片段长度 305 bp)

Forward Primer: 5'-AAA TGG GCT CCC TCT CAT CA-3'

Reverse Primer: 5'-TCT GCT TGG TGG TTT GCT AC-3'

IRF1 (扩增片段长度 357 bp)

Forward Primer: 5'-CCG TCC CTC TCA TAC ACT GG-3'

Reverse Primer: 5'-GCT TGG TGG TTT GCT ACG AC-3'

1.3.2 WESTERN BLOT 检测和 ELISA 法检测 制备待测样品,然后制作标准曲线,检测样品蛋白含量,进行 SDS-PAGE 电泳、电转印、杂交、取出 PVDF 膜,使用 TCL 显色,最后拍摄照片并进行图像分析。采用双抗体夹心 ABC-ELISA 法进行 IRF1、TNF- α 检测。

1.4 统计学分析

所有数据通过采用 SPSS19.0 软件进行统计学处理。数据用均数和标准差($\bar{x} \pm s$)表示。通过进行 t 检验和 pearson 相关分析比较 TLR9、Myd88、NF- κ B、IRF1、TNF- α 在稽留流产患者绒

毛组织中的表达水平与正常对照者相比有无统计学差异,并分别分析 TLR9 mRNA 及蛋白与 Myd88、NF- κ B、IRF1、TNF- α mRNA 及蛋白之间的相关性。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象绒毛组织中 TLR9、Myd88、TNF- α 、NF- κ B、IRF1 mRNA 的表达水平

首先,按照标准方法分别提取稽留流产患者和正常对照者绒毛组织中的总 RNA。通过紫外分光光度法测量 A260 和 A280 的吸光度值。结果显示:A260/A280 均在 1.8-2.0 间,总 RNA 纯度较高。此外,28S 与 18S 的光密度比值通过 1%甲酸变性的琼脂糖凝胶电泳进行测定,结果约为 2,说明总 RNA 基本无降解,完整性较好。稽留流产患者绒毛组织中 TLR9、Myd88、TNF- α 、NF- κ B、IRF1 mRNA 的表达水平较正常对照组的显著升高,差异具有统计学意义($p<0.05$),见表2。

2.2 两组研究对象绒毛组织中 TLR9、Myd88、NF- κ B 蛋白的表达水平

结果显示(图2):稽留流产患者绒毛组织中 TLR9、Myd88、NF- κ B 的表达水平比正常对照组显著升高,差异有统计学意义($p<0.05$)。

2.3 两组研究对象绒毛组织中 TNF- α 、IRF1 蛋白的表达水平

结果显示(表3):稽留流产患者绒毛组织中 TNF- α 和 IRF1 表达水平比正常对照显著升高,差异有统计学意义($p<0.05$)。

3 讨论

稽留流产是遗传、免疫功能异常、内分泌改变及环境影响等多种因素导致的一种特殊形式的自然流产。绒毛组织是孕早期母体与胚胎直接接触的部分,可用于稽留流产发生机制的探

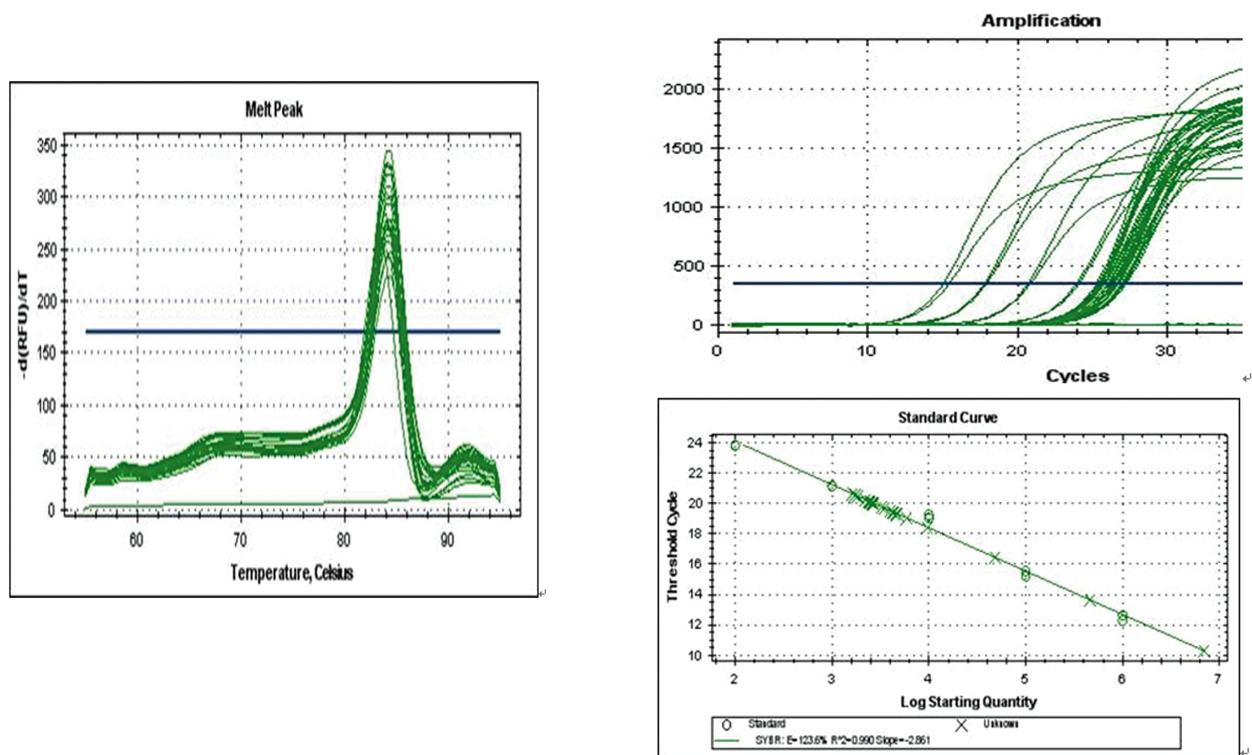


图 1 PCR 溶解、扩增和标准曲线

Fig.1 The dissolve, amplified and standard curve of PCR

表 2 绒毛组织中 TLR9、Myd88、TNF- α 、NF- κ B、IRF1 mRNA 的表达水平

Table 2 The mRNA expression levels of TLR9, Myd88, TNF- α , NF- κ B, IRF1 in villi

Groups	TLR9	Myd88	TNF- α	NF- κ B	IRF1
Missed abortion	2.59 $\pm$ 0.12	1.71 $\pm$ 0.19	1.95 $\pm$ 0.17	1.61 $\pm$ 0.29	1.88 $\pm$ 0.11
Control group	1	1	1	1	1
p	0.025	0.033	0.022	0.045	0.031

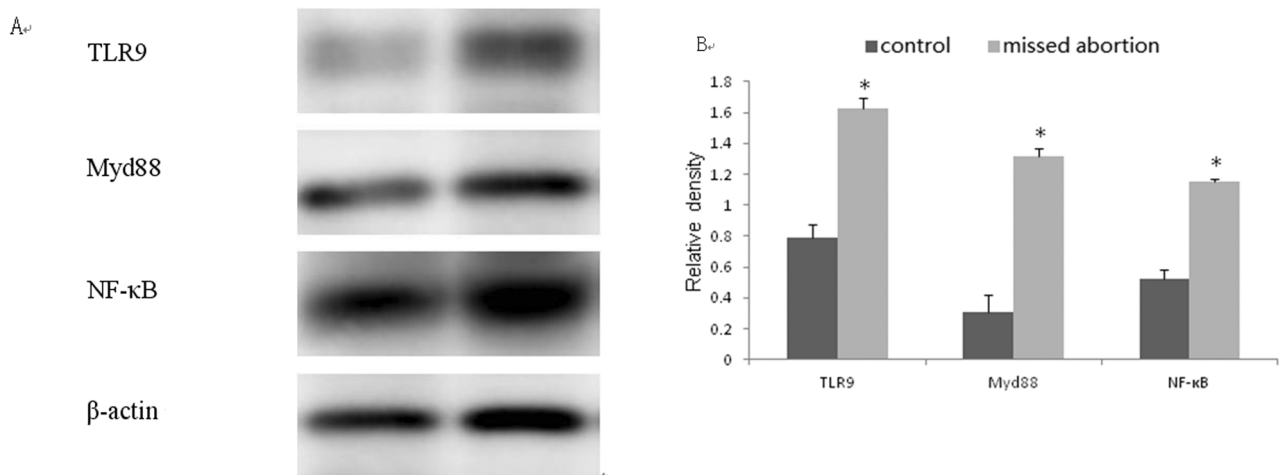


图 2 两组绒毛组织中 TLR9、Myd88、NF- κ B 蛋白的表达水平

Fig.2 The expression level of TLR9, Myd88, NF- κ B protein in villi

* 表示 $p < 0.05$, 差异具有统计学意义。

* $P < 0.05$, the difference was statistically significant

讨。妊娠期间,绒毛组织在整个妊娠的非特异性免疫反应起了非常重要的作用^[14]。母体与胎儿间免疫平衡是妊娠得以建立和维持的内在本质,辅助 T 细胞(Th 细胞)在妊娠免疫^[15]中的作用

已经被报道,妊娠的维持需要 Th1 和 Th2 细胞间保持着平衡。正常母体与胎儿间表现为抑制性免疫反应^[16],主要通过 Th2 细胞免疫及其激活分泌 IL-4 和 IL-10 等细胞因子实现。然而,当

表3 两组绒毛组织中 TNF- α 和 IRF1 蛋白的含量比较(ng/g, $\bar{x} \pm s$)
Table 3 Comparison of the TNF- α and IRF1 protein content in villi between two groups(ng/g, $\bar{x} \pm s$)

Groups	TNF-a	IRF1
Missed abortion	5.15 $\pm$ 0.23	5.89 $\pm$ 0.16
Control group	3.12 $\pm$ 0.11	3.05 $\pm$ 0.10
P	0.032	0.011

Th1 细胞活化时,其能够通过激活 TNF 和 IL-2 等细胞因子的释放,引起排斥反应,其表现为 Th1 细胞因子免疫反应增强, Th2 细胞因子则减弱,将导致免疫平衡破坏,使妊娠难以维持,引发流产。TLR9 信号通路可以通过依赖或非依赖 MyD88 途径激活 NF- κ B,从而激活炎症介质的释放。本研究结果发现稽留流产患者绒毛组织中 TLR9、Myd88、TNF-a、NF- κ B 和 IRF1 表达增加。

TLRs 在妊娠晚期胎盘中的表达已经被发现,且相比于早期妊娠表达量更高。当妊娠母体发生感染时,机体能够快速的发生免疫应答反应。Toll 9 是一种具有固有免疫模式的识别受体,能够特异性识别外源性分子,在病原体入侵机体时起到重要保护作用。TLR9 介导炎症反应通路对于妊娠的维持同样具有重要意义。TLR9 能够引起的炎症因子的释放,参与妊娠期间非特异性炎症反应^[17]。因此,TLR9 与正常妊娠有关,在分娩过程中具有重要的作用。此外,TLRs 可通过介导抗原抗体反应,启动由 Myd88 介导的下游信号通路。MyD88 基因与 TLR 基因相连接,通过单外显或双外显至少两种拼接方式表达。作为 TLR 的主要接头蛋白,在 TLRs 识别相应的配体后,MyD88 可通过其死亡域募集 IRAK,进而激活下游传导通路的活化,最终诱导炎症细胞因子的释放达,从而导致炎症反应的发生。

本研究在稽留流产患者绒毛组织中发现了 TLR9、MyD88 的表达升高,还发现了炎症相关因子 TNF-a、NF- κ B 和 IRF1 的浓度改变。TNF- α 的浓度升高能够通过多种途径导致引发流产。研究表明 TNF- α 不仅可通过影响滋养细胞的营养供给而妨碍着床,还可通过激活免疫应答反应、影响子宫平滑肌的兴奋性、改变母体凝血酶原的表达等方面来影响妊娠。

干扰素调节因子(interferon regulatory factor,IRF)^[18,19]家族分子共有 9 个成员 (IRF1-IRF9)。作为重要的核转录调节因子,IRF-1 能够参与 TLR9 的信号通路,介导抗病毒反应以及免疫炎症反应等多种细胞过程的调控。高浓度 IRF-1 调节 NK 细胞、Th1 细胞以及树突状细胞的分化和成熟,在免疫调节中的作用已被证实。此外,IRF-1 亦可以促进多种炎症因子的表达,调节 TNF-a、IL-12 等产生。

NF- κ B 是一种核转录因子,体内分布广泛,在各种细胞内均有表达^[20]。被活化后的 NF- κ B 能够影响小鼠的胚泡着床,在妊娠着床及维持过程中起十分重要的作用。据报道,NF- κ B 激活炎症因子的转录,调节 IL-1 受体、TNFa 受体与粘附分子和细胞因子之间的信号传递。本研究中,稽留流产患者绒毛组织中 NF- κ B 的浓度显著升高,可与其调节靶基因转录,诱导 IL-1、IL-8 及粘附分子等表达,促进急性炎症反应有关。此外,NF-KB 活化能够影响 Th1/Th2 型细胞因子比例,使局部免疫失衡。炎

症反应、免疫反应等病理生理过程均可导致稽留流产的发生。

稽留流产患者体内 TLR9/MyD88 通路异常,绒毛组织中 TLR9 与 MyD88、NF- κ B、TNF- α 、IRF1 的浓度升高。据此推测,绒毛组织中 TLR9 的表达升高,TLR9/MyD88 信号传导通路活化,能够促进炎症因子的释放,引起炎症反应的发生,打破母体与胎儿间的免疫平衡,从而导致胚泡着床减弱、无法维持正常妊娠,引发流产。

4 结论

综上所述,稽留流产患者绒毛组织中 TLR9、Myd88、NF- κ B、TNF- α 和 IRF1 表达升高,提示稽留流产患者 TLR9/MyD88 信号通路明显活化。TLR9/Myd88 在人类胚胎着床及发育过程中起着非常重要的作用,其引发 TNF-a、NF- κ B 炎症因子及 IRF-1 调节因子的释放与稽留流产的发生关系紧密,但对于 MyD88、NF- κ B、TNF- α 、IRF1 在稽留流产中是否一定受到 TLR9 的调控仍需要进一步干预性实验证明。本研究为稽留流产患者的临床诊断及治疗提供新的参考和思路。

参考文献(References)

- [1] McPherson E, Cold C, Johnson P, et al. Neuroblastoma in a 17-week fetus: a stimulus for investigation of tumors in a series of 2786 stillbirth and late miscarriages [J]. Am J Med Genet A, 2015, 167(1): 246-249
- [2] Lee E, Illingworth P, Wilton L, et al. The clinical effectiveness of preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy in all 24 chromosomes (PGD-A): systematic review[J]. Hum Reprod, 2015, 30 (2): 473-483
- [3] Ashoush S, Abuelghar W, Tamara T, et al. Relation between types of yolk sac abnormalities and early embryonic morphology in first-trimester missed miscarriage[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2016, 42 (1): 21-28
- [4] S C L Stach, M L Brizot, A W Liao, et al. Placental transfer of IgG antibodies specific to Klebsiella and Pseudomonas LPS and to group B Streptococcus in twin pregnancies [J]. Scand J Immunol, 2015, 81 (2): 135-141
- [5] Chrissie Jones, Paul Heath. Antenatal immunization [J]. Hum Vaccin Immunother, 2014, 10(7): 2118-2122
- [6] Köberlin MS, Heinz LX, Superti-Furga G. Functional crosstalk between membrane lipids and TLR biology [J]. Curr Opin Cell Biol, 2016, 39: 28-36
- [7] Michael Dannemann, Aida M André s, Janet Kelso. Introgression of Neandertal- and Denisovan-like Haplotypes Contributes to Adaptive Variation in Human Toll-like Receptors [J]. Am J Hum Genet, 2016, 98(1): 22-33
- [8] André s Alloatti, Fiorella Kotsias, Anne-Marie Pauwels, et al. Toll-like Receptor 4 Engagement on Dendritic Cells Restrains Phago-Lysosome Fusion and Promotes Cross-Presentation of Antigens[J]. Immunity, 2015, 43(6): 1087-1100
- [9] Jamie L Kuck, Boniface O Obiako, Olena M Gorodnya, et al. Mitochondrial DNA damage-associated molecular patterns mediate a feed-forward cycle of bacteria-induced vascular injury in perfused rat lungs [J]. J Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2015, 308 (10): L1078-1085

(下转第 264 页)

- Mu Ke-li. The serum immune index level changes and their clinical significance of systemic lupus erythematosus patients with Mycobacterium tuberculosis infection [J]. Chinese Journal of Experimental and Clinical Infectious Diseases (Electronic Version), 2014, (5): 627-630
- [13] 侯成成, 金欧, 张曦, 等. 系统性红斑狼疮患者合并感染的临床特点及危险因素分析[J]. 新医学, 2015, (11): 743-747
- Hou Cheng-cheng, Jin Ou, Zhang Xi, et al. Clinical characteristics and risk factors of systemic lupus erythematosus patients complicated with infection[J]. NEWMEDICINE, 2015, (11): 743-747
- [14] 梅珏, 陈士芳, 王笑颜, 等. 系统性红斑狼疮患者感染的临床特点及危险因素[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(23): 5698-5700
- Mei Jue, Chen Shi-fang, Wang Xiao-yan, et al. Clinical characteristics and risk factors of co-infection in patients with systemic lupus erythematosus [J]. Chinese Journal of Nosocomiology, 2013, 23(23): 5698-5700
- [15] Chen D, Xie J, Chen H, et al. Infection in Southern Chinese Patients with Systemic Lupus Erythematosus: Spectrum, Drug Resistance, Outcomes, and Risk Factors[J]. Rheumatol. 2016 Jun 15. pii: jrheum. 151523 [Epub ahead of print]
- [16] 廖兢业. 系统性红斑狼疮并发感染的临床分析 -- 附 121 例报告[J]. 新医学, 2013, 44(9): 632-635
- Liao Jing-ye. Clinical analysis of infection in systemic lupus erythematosus[J]. NEWMEDICINE, 2013, 44(9): 632-635
- [17] Kumar A, Perdomo MF, Kantele A, et al. Granzyme B mediated function of Parvovirus B19-specific CD4 (+) T cells [J]. Clin Transl Immunology, 2015, 4(7): e39
- [18] 乔琳, 徐东, 赵岩, 等. 系统性红斑狼疮合并感染性关节炎 12 例临床特点分析[J]. 中华风湿病学杂志, 2014, 18(9): 589-592
- Qiao Lin, Xu Dong, Zhao Yan, et al. Clinical characteristics of septic arthritis in patients with systemic lupus erythematosus: an analysis of 12 cases[J]. Chinese Journal of Rheumatology, 2014, 18(9): 589-592
- [19] Nistala K, Moncrieffe H, Newton K R, et al. Interleukin 17-producing T cells are enriched in the joints of children with arthritis, but have a reciprocal relationship to regulatory T cell numbers [J]. Arthritis & Rheumatism, 2008, 58(3): 875-887
- [20] Borgia RE, Silverman ED. Childhood-onset systemic lupus erythematosus: an update[J]. Curr Opin Rheumatol, 2015, 27(5): 483-492
- (上接第 255 页)
- [10] M Fernández-Ruiz, I Corrales, M Arias, et al. Association between individual and combined SNPs in genes related to innate immunity and incidence of CMV infection in seropositive kidney transplant recipients[J]. Am J Transplant, 2015, 15(5): 1323-1335
- [11] Jason L Kubinak, Charisse Petersen, W Zac Stephens, et al. MyD88 signaling in T cells directs IgA-mediated control of the microbiota to promote health[J]. Cell Host Microbe, 2015, 17(2): 153-163
- [12] Alison Coady, Anita Sil. MyD88-dependent signaling drives host survival and early cytokine production during Histoplasma capsulatum infection[J]. Infect Immun, 2015, 83(4): 1265-1275
- [13] Kannan Badri Narayanan, Hyun Ho Park. Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain-mediated cellular signaling pathways [J]. Apoptosis, 2015, 20(2): 196-209
- [14] M Buyukserbetci, M Dadali, Y Aydogmus, et al. Oral misoprostol does not protect the kidneys from diclofenac induced toxicity: data from an unilateral ureteral obstructive rat model [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2015, 19(18): 3528-3535
- [15] Mattijs M Heemskerk, Martin Giera, Fatiha El Bouazzaoui, et al. Increased PUFA Content and 5-Lipoxygenase Pathway Expression Are Associated with Subcutaneous Adipose Tissue Inflammation in Obese Women with Type 2 Diabetes [J]. Nutrients, 2015, 7 (9): 7676-7690
- [16] Louis-Philippe Boulet, Gail M Gauvreau, Donald W Cockcroft, et al. Effects of ASM-024, a modulator of acetylcholine receptor function, on airway responsiveness and allergen-induced responses in patients with mild asthma[J]. Can Respir J, 2015, 22(4): 230-234
- [17] Milara Javier, Peiro Teresa, Armengot Miquel, et al. Mucin 1 downregulation associates with corticosteroid resistance in chronic rhinosinusitis with nasal polyps. J Allergy Clin Immunol, 2015, 135 (2): 470-476
- [18] Jane Atesoh Awuh, Markus Haug, Jennifer Mildenberger, et al. Keap1 regulates inflammatory signaling in Mycobacterium avium-infected human macrophages[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2015, 112 (31): e4272-4280
- [19] Isabella Rauch, Felix Rosebrock, Eva Hainzl, et al. Noncanonical Effects of IRF9 in Intestinal Inflammation: More than Type I and Type III Interferons[J]. Mol Cell Biol, 2015, 35(13): 2332-2343
- [20] Nardinocchi Lavinia, Sonogo Giulio, Passarelli Francesca, et al. Interleukin-17 and interleukin-22 promote tumor progression in human nonmelanoma skin cancer [J]. Eur J Immunol, 2015, 45(3): 922-931