

# IL-20 及其受体在大鼠自身免疫性心肌炎不同阶段的表达

吴梁安 常贺 郭明 张宗辉 杨杰 王焱

**【摘要】** 目的 探讨 IL-20 及其受体在大鼠实验性自身免疫性心肌炎(EAM)急慢性期各阶段的表达。方法 将提纯精制后的猪心室肌球蛋白加等体积含结核杆菌 H37Ra 株的完全弗氏佐剂充分混合,于 Lewis 大鼠双后足皮下注射制作大鼠 EAM 模型,将 15 只大鼠按随机数字表法分成 3 组,每组 5 只,分别于 3、6、12 周后处死取心肌组织进行检测。另取 5 只大鼠注射 0.9%氯化钠注射液作为对照组。HE 染色评估 EAM 急慢性期各时点心肌损伤程度;应用实时荧光定量 RT-PCR 检测 IL-20 及其受体链(IL-20R1/R2, IL-22R1)在各时点的 mRNA 表达;应用 Western blotting 法检测 IL-20 在各时点的蛋白表达。并以 ELISA 检测不同时间点心肌组织匀浆 IL-20 蛋白含量[IL-20 蛋白/总蛋白(pg/ng)]。结果 IL-20 在 EAM 急性期 3 周时表达逐渐升高,6 周时达峰值,12 周时又逐渐减少。IL-20 的组织蛋白水平与基因表达相一致。结论 IL-20 可能参与大鼠 EAM 的疾病过程,并且可能在 EAM 的晚期炎症及慢性心肌纤维化的机制中起重要作用。

**【关键词】** IL-20 自身免疫性 心肌炎 细胞因子

Expression of IL-20 and its receptors in rat autoimmune myocarditis WU Liangan, CHANG He, GUO Ming, et al. Department of Cardiology, Xiaoshan Hospital, Hangzhou 311200, China

**【Abstract】** Objective To explore the expression of IL-20 and its receptors IL-20R1/R2, IL-22R1 in rat experimental autoimmune myocarditis (EAM). Methods EAM model was induced by subcutaneous injection of porcine cardiac myosin with complete Freund's adjuvant and Mycobacterium tuberculosis H37Ra strain in hind legs of Lewis rats. The expression of IL-20 and IL-20R1/R2, IL-22R1 mRNAs in the acute and chronic phase of EAM(3w, 6w, 12w) was detected by quantitative real-time RT-PCR; the expression IL-20 protein was determined by Western blotting; the concentration of IL-20 of heart tissue homogenate was measured by ELISA. Results The gene expression levels of IL-20 in heart of EAM rats were increased from 3w, reached the peak at 6w and diminished at 12w after immunization. The expression of IL-20 protein in heart was consistent with that to gene expression. Conclusion IL-20 and related receptors were probably involved in the pathological process of EAM, and may play an important role in the chronic cardiac inflammation and myocardial fibrosis.

**【Key words】** Interleukin-20 Autoimmune Myocarditis Cytokine

IL-20 是 IL-10 家族(包括 IL-10、IL-19、IL-22、IL-24、IL-26、IL-28A、IL-28B 和 IL-29)的成员之一, IL-20 有两个受体复合体:一个是 IL-20R1/IL-20R2,另一个是 IL-22R1/IL-20R2<sup>[1]</sup>。IL-20 是重要的促炎性细胞因子,具有引起炎症、血管生成、趋化和凋亡的效应,在银屑病、动脉粥样硬化、中风、风湿性关节炎、急慢性肾衰竭的发病机制中起了重要作用<sup>[2-5]</sup>。自身免疫性心肌炎

(EAM)是由于机体细胞免疫和体液免疫功能异常,产生致敏性 T 淋巴细胞和多种自身抗体,这些自身抗体与抗原反应形成免疫复合物,通过血液循环进入心肌纤维,引起心肌细胞水肿、溶解、坏死及单核细胞浸润等一系列炎症反应。大鼠 EAM 类似于人类的巨细胞性心肌炎,已经被证实是 T 细胞介导的 EAM<sup>[6]</sup>,目前认为 Th1 和 Th2 细胞因子的平衡对于控制 EAM 的疾病过程和修复很重要。然而 IL-20 及其相关受体在 EAM 发病过程中的表达特征尚未见报道,其在 EAM 发病机制中所起的作用还有待进一步阐明。本研究采用大鼠 EAM 模型,通过检测 IL-20 及其受体链在心肌炎急慢性期各阶段的表达,进一步探讨 IL-20 及其受体在心肌炎发病机制中的作用。

doi :10.12056/j.issn.1006-2785.2018.40.19.2017-929

作者单位 311200 杭州 浙江萧山医院心内科(吴梁安、郭明、张宗辉、杨杰) 厦门大学医学院附属心血管病医院心内科(常贺、王焱)

通信作者:王焱, E-mail: wuliangan1980@sohu.com

## 1 材料和方法

1.1 实验动物 8 周龄 Lewis 雄性大鼠 20 只, 体重 180~220g, 购自北京维通利华实验动物技术有限公司 [许可证号 SCXK(京)2002-003], 饲养于厦门大学医学院实验动物中心。

1.2 主要试剂及仪器 含 H37Ra 株热灭活结核杆菌的弗氏佐剂(美国 Difco 公司); Trizol(美国 Invitrogen 公司); 逆转录试剂盒 RevertAid First Strand cDNA kit(美国 Fermentas 公司); RT-PCR 酶 DreamTaq Green PCR master mix(美国 Fermentas 公司); SYBR Premix Ex Taq

(大连宝生物工程有限公司); 引物设计合成(表 1, 大连宝生物工程有限公司); 一次抗体: Goat polyclonal antibody to IL-20(美国 Santa Cruz 公司), Rabbit polyclonal antibody to GAPDH(美国 ABcam 公司); 二次抗体: Penx-clase-Labeled Affinity Purified rabbit antibody to Goat IgG(美国 KPL 公司), Peroxidase-conjugated Affinipure Goat anti-Rabbit IgG(美国 ABcam 公司), RatIL-20ELISA 试剂盒(美国 R&D 公司)。C1000 双模块梯度 PCR 仪(美国 BIO-RAD 公司), 7500 型实时荧光定量 PCR 仪(美国 ABI 公司), 蛋白凝胶电泳系统(美国 BIO-RAD 公司), iMARK 酶标仪(美国 BIO-RAD 公司)等。

表 1 IL-20 及其各受体的引物序列

基因名称	正链	反链
IL-20	5' - CTTAGGAAGTTGCGTGAACAC- 3'	5' - CAAAGGCAAGACGAAAGC- 3'
IL-20R1	5' - AAGTCCATCTCTATTGCCCTGA- 3'	5' - CCAGTGTGCTGTTGGTGATAC- 3'
IL-20R2	5' - CATGTGGTTTTTCTACAGCATGA- 3'	5' - TGGTTGACCGTACAGAGAAGTTT- 3'
IL-22R1	5' - CCAAGCCACCTGTACCTCT- 3'	5' - AGACACCACCACTTGGGAGT- 3'
GAPDH	5' - ATCACCATCTTCCAGGAGCGA- 3'	5' - AGCCTTCTCCATGGTGGTGGA- 3'

1.3 抗原制备 提取猪心室肌球蛋白溶解于 0.3 mol/L KCl 溶液中配制成浓度为 10mg/ml, 加同等体积含结核杆菌 H37Ra 株的完全弗氏佐剂, 充分混合制成抗原。

1.4 动物分组与 EAM 模型制作 将 20 只大鼠按数字表随机分为 4 组, 即 (1) 对照组: 即未制作 EAM 模型组 (2) EAM 3 周组 (3) EAM 6 周组 (4) EAM12 周组, 每组 5 只。3 组 EAM 大鼠双后足各皮下注射以上制备的抗原 0.1ml 完成建模, 对照组注射等量 0.9% 氯化钠注射液。

1.5 组织病理学检查 3 组 EAM 大鼠建模当天作为 0d, 观察至建模后 3、6、12 周后处死, 对照组 12 周后处死。取出心脏称重并计算心脏重量/体重比值, 取心尖部约 5mm 厚度心肌, 10% 甲醛溶液固定, 石蜡包埋、切片, HE 法染色, 光镜下观察。

1.6 实时荧光定量 RT-PCR 检测 IL-20 及其相关因子的 mRNA 表达 取各组大鼠心脏、肝脏、脾脏、肾脏组织, Trizol 法提取各组织 RNA, 逆转录试剂盒合成 cDNA(2 $\mu$ g/20 $\mu$ l), 采用实时荧光定量 RT-PCR 进行扩增反应, 检测 IL-20 及其受体链(IL-20R1/R2, IL-22R1)在各脏器组织中的 mRNA 表达, 以及在各阶段心肌组织中的 mRNA 表达。

1.7 Western blotting 检测 EAM 大鼠心肌组织 IL-20 的蛋白表达 取各组 EAM 大鼠心肌组织约 100mg 剪碎, 放入 1ml RIPA 组织裂解液(含 1mmol/L PMSF)中

机械匀浆, 超声细胞破碎仪破碎细胞, 冰上孵育 30min, 4 $^{\circ}$ C 低温 10 000r/min 离心 10min 取上清液。采用 BCA 蛋白浓度检测试剂盒检测总蛋白质浓度, 加入 5 $\times$ 蛋白上样缓冲液, 100 $^{\circ}$ C 5min 裂解蛋白, 制备 SDS-聚丙烯酰胺凝胶(12% 分离胶和 15% 的浓缩胶), 每孔加蛋白样品 20~180 $\mu$ g, 电泳(积层胶 电泳 70V 20min 分离胶 电压 100V 75min) 湿法转膜(90V 恒压下 30min) 5% 脱脂奶粉 PBS 缓冲液室温封闭 1~2h 或 4 $^{\circ}$ C 过夜, 一次抗体: Goat polyclonal antibody to IL-20(1:200), Rabbit polyclonal antibody to GAPDH(1:2 000) 稀释, 1~2h 或 4 $^{\circ}$ C 过夜, TBST 洗膜 5 次, 二次抗体: Penx-clase-Labeled rabbit antibody to Goat IgG(1:10 000), Peroxidase-conjugated Goat anti-Rabbit IgG(1:5 000), 稀释室温孵育 1h, TBST 洗涤 5 次, 加 Super Signal 发光试剂, 暗室显影 30s~30min 不等并冲洗胶片, 扫描胶片。

1.8 ELISA 检测各组 EAM 大鼠心肌组织匀浆 IL-20 蛋白含量(IL-20 蛋白/总蛋白) 取各组 EAM 大鼠心肌组织约 100mg 剪碎, 放入 1ml RIPA 组织裂解液(含 1mmol/L PMSF)中机械匀浆, 超声细胞破碎仪破碎细胞, 冰上孵育 30min 4 $^{\circ}$ C 低温 16 000r/min 离心 15min 取上清液。采用 BCA 蛋白浓度检测试剂盒检测总蛋白质浓度。并应用 ELISA 试剂盒检测 IL-20 的蛋白浓度(标准品蛋白标准曲线相关系数 >0.99)。

1.9 统计学处理 采用 Graph pad prism 5.0 统计软件

进行分析并作图,数值以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用一元线性回归 Anova 检验,两组间比较采用非配对 *t* 检验, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组大鼠心脏外观、心肌组织病理学改变和心脏/体重比值的比较 见图 1。

由图 1 可见,EAM 大鼠免疫 3 周时心肌组织可见

广泛多量炎性细胞浸润和组织坏死,并可见少量的心肌纤维化;6 周时炎症细胞明显减少,可见大量的心肌纤维;12 周时炎症细胞几乎消失,心肌纤维化仍十分明显。与对照组比较,EAM 大鼠免疫后心脏重量/体重比值(mg/g)3 周时明显升高( $P < 0.01$ ),6 周和 12 周无明显差异。

### 2.2 IL-20 在 EAM 大鼠 3、6 周时各脏器中的 mRNA 表达 见图 2。

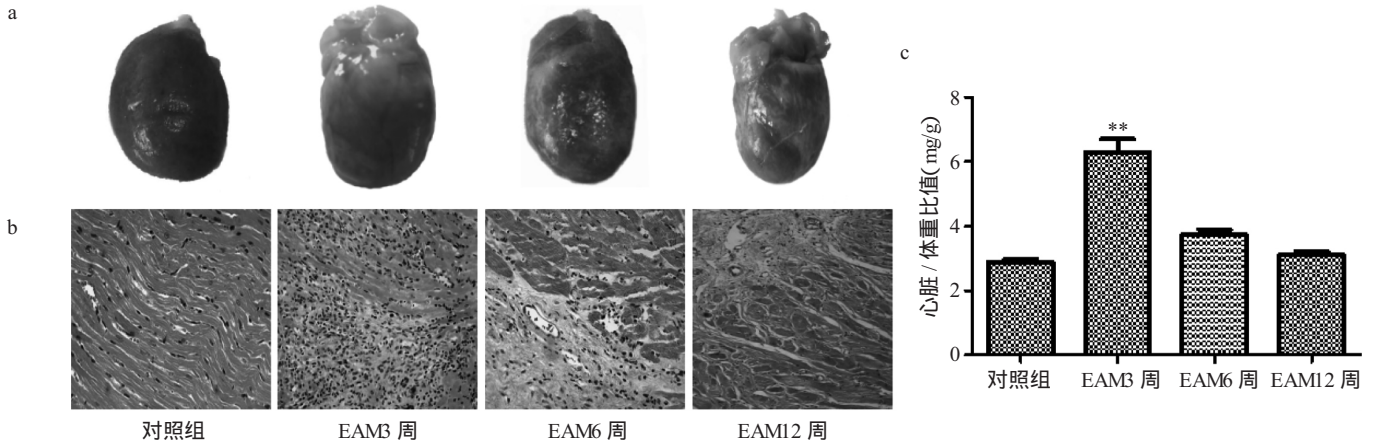


图 1 各组大鼠心脏外观(a)、心肌组织病理学改变(b, HE 染色  $\times 20$ )和心脏/体重(c, mg/g)比值的比较(与对照组比较,\*\* $P < 0.01$ )

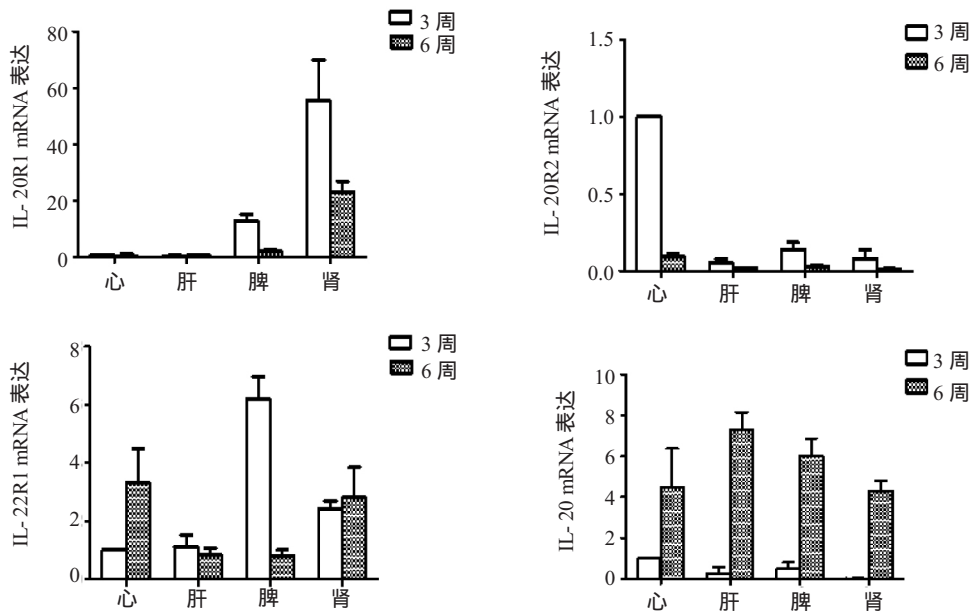


图 2 IL-20 及其受体链在 EAM3 周和 6 周时各组织的 mRNA 表达

由图 2 可见,实时荧光定量 RT-PCR 结果显示,在 EAM 急性期(3 周时)IL-20 与 IL-20R2 主要在心脏表达,IL-20R1 主要在肾脏表达,IL-22R1 主要在脾脏表达;在 EAM 慢性期(6 周时)IL-20 在心、肝、脾、肾均有明显表达,IL-20R1 主要在肾脏表达,IL-20R2、IL-22R1 主要在心脏表达。

### 2.3 心肌组织中 IL-20 及其受体链(IL-20R1/R2, IL-22R1)在 EAM 大鼠急性慢性期各阶段的 mRNA 表达 见图 3。

由图 3 可见,实时荧光定量 RT-PCR 的结果,IL-20R1/IL-20R2 两条受体链在 EAM 大鼠心肌组织的表达高峰均出现在急性期(3 周时)(均  $P < 0.05$ ),随后逐

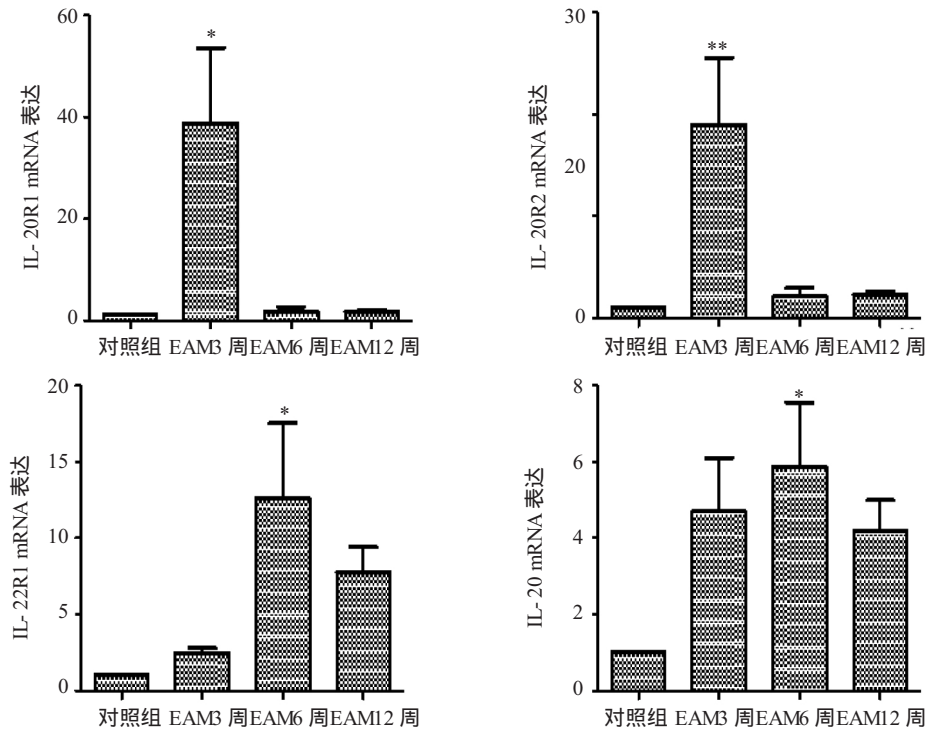


图3 IL-20 及其受体链在 EAM 大鼠心肌组织各阶段的 mRNA 表达(与对照组比较, \* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$ )

渐减少,在慢性期(6、12周时)已基本接近正常水平,而 IL-20 及另一受体链 IL-22R1 在 EAM 大鼠心肌组织的表达 3 周时逐渐升高,6 周时达高峰(均  $P < 0.05$ ),12 周

时又逐渐下降,但仍处于较高水平。

2.4 IL-20 在 EAM 大鼠心肌组织的蛋白水平及含量见图 4。

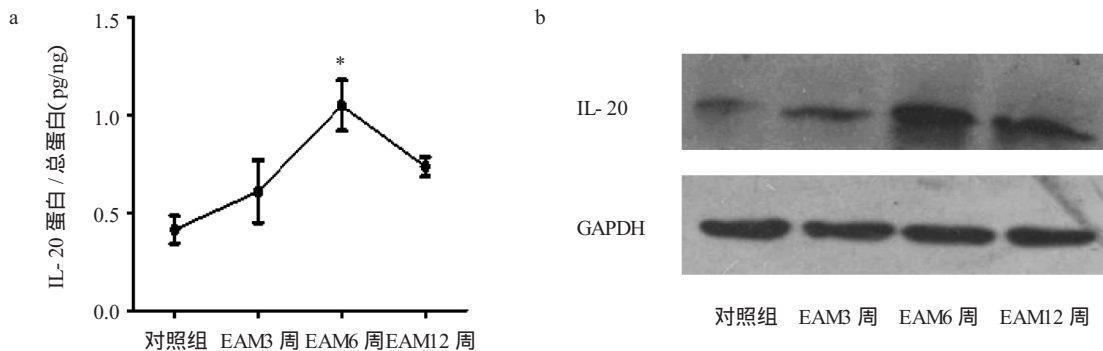


图4 IL-20 在 EAM 大鼠心肌组织蛋白匀浆中的含量(a)以及心肌组织的蛋白水平(b)(与对照组比较, \* $P < 0.05$ )

由图 4 可见,Western blotting 结果显示,心肌组织中 IL-20 的蛋白表达在 EAM3 周时表达开始升高,6 周时达到峰值,12 周时逐渐下降。心肌组织蛋白匀浆中 IL-20 含量即 IL-20 蛋白/总蛋白(pg/ng)的结果与 Western blotting 结果表现为相同的趋势性。

### 3 讨论

本研究通过检测 IL-20 及其受体在大鼠 EAM 各脏器及心脏组织各阶段的表达特征,阐述了 IL-20 参与 EAM 的发病进程并发挥了重要的作用。我们的结果

显示在 EAM 大鼠急性期(3 周时)IL-20 主要在心脏表达,在 6 周时心、肝、脾、肾均有明显表达,IL-20 心肌组织中的表达在大鼠 EAM 急性期 3 周时逐渐升高,并且在 EAM 6 周时达到高峰,随病程的进一步进展 IL-20 在慢性期(12 周)的表达水平逐渐降低,提示 IL-20 可能参与了 EAM 急性期的炎症启动,并在慢性期的炎症反应或纤维修复过程中扮演重要作用。

另外,IL-20 通过 IL-20R1/R2、IL-22R1 三条单链形成的两个受体复合物(IL-20R1/R2、IL-22R1/IL-20R2)发挥作用,本研究结果也显示 IL-20R1/R2、IL-22R1 在

EAM 大鼠急性期(3 周时)及在慢性期(6 周时)的心脏组织均有较高的表达。而 IL-20R1/IL-20R2 表达的高峰在急性期(3 周时), IL-22R1/IL-20R2 表达的高峰期出现在慢性期(6 周时), 笔者进一步推测 IL-20 在急性期通过受体复合物 IL-20R1/IL-20R2 介导起生物学效应, 而在慢性期通过 IL-22R1/IL-20R2 起作用, 这一结果证明在 EAM 急慢性期时心脏组织均存在 IL-20 作用的靶细胞, 进一步表明 IL-20 参与了 EAM 的发生及发展过程, 而且可能主要在慢性炎症或纤维修复过程中扮演重要作用。之前的研究显示 EAM 是 T 细胞介导的 EAM, Th1 细胞因子启动了炎症反应; 并且在 EAM 的心脏组织发现有各种细胞因子的分泌。IL-20 是近年来被发现和关注的一个新型的多效性的细胞因子, 目前关于 IL-20 免疫炎症方面的生物学作用还知之甚少。先前的研究报道 IL-20 可能与一些免疫性疾病有关。在银屑病患者受损的皮肤与未受损的皮肤及正常皮肤比较 IL-20 的表达是升高的, 而且 IL-20R2、IL-20R1 和 IL-22R1 也存在明显的高表达<sup>[7-9]</sup>。此外, 在 HaCaT 细胞 IL-20 通过 STAT3 刺激信号转导, 上调角质细胞生长因子的转录<sup>[10]</sup>。在银屑病患者中, IL-20 可能在局部促发 CD8<sup>+</sup>T 细胞和通过产生角质细胞生长因子间接的促进增殖反应以维持角质细胞的过度增殖状态, 也可能通过激活 CD8<sup>+</sup>T 细胞产生 TNF- $\alpha$  并引发新的炎症级联反应。应用规范的银屑病药物治疗后 IL-20 mRNA 的表达下降。当银屑病患者以抗 CD2 和抗 TNF- $\alpha$  抗体的药物治疗后同样可以发现 IL-20 表达的下降。最近的研究发现不但 IL-20, 还有它的 3 个受体链都在滑液膜和起源于 RA 患者和 CIA 大鼠(一个模拟人 RA 的模型)的滑液组织的滑液成纤维细胞中表达<sup>[11]</sup>。RA 患者与正常人相比滑液膜 IL-20 和 IL-20 的 3 条受体链的基因和蛋白表达都是升高的。巨噬细胞和滑液成纤维细胞产生 IL-20, IL-20 又通过激活 ERK1/2 和 JNK 信号分子诱导 TNF- $\alpha$ 、IL-1b、MMP-1、MMP-13 的表达; 并且 IL-20 还能诱导化学趋化因子如 MCP-1 和 IL-8, 随后再招募中性粒细胞和 T-细胞加重炎症。此外, 将抗 IL-20 单克隆抗体(7E)或可溶性 IL-20R1 质粒 DNA 来治疗胶原诱导的关节炎大鼠模型, 关节炎的严重程度明显减轻<sup>[5]</sup>。有研究显示在动脉粥样硬化患者的动脉壁存在高表达的 IL-20 及其受体<sup>[12]</sup>。在硬化的动脉内皮细胞中能检测到 IL-20R1 和 IL-20R2。内皮细胞表达 IL-20R1 和 IL-20R2<sup>[13]</sup>, 所以可能会成为 IL-20 的靶细胞。IL-20 诱导人的脐静脉内皮细胞的增殖和迁移, 在人脐静脉内皮细胞 IL-20 也诱导

血管形成因子 bFGF 和 VEGF, 及基质金属蛋白酶 2 的表达, 而 VEGF 在动脉粥样硬化的发展中扮演了重要的作用, 并且升高血胆固醇浓度<sup>[14]</sup>。

总之, IL-20 及其受体参与了 EAM 的发病与发展进程, 而且在 EAM 的急慢性期炎症反应过程中通过不同的受体链 IL-20R1/IL-20R2 和 IL-22R1/IL-20R2 介导生物学效应。尽管仍有许多关于 IL-20 的生理作用和确切的分子机制有待解释, 但先前的研究给了我们新的观点和启示, 在 IL-20 相关的疾病中通过阻断 IL-20 及其受体复合物的活性包括 IL-20 的抗体, 小分子失效剂如阻断 IL-20 细胞表面的受体或抑制 IL-20 细胞内的信号分子, 可能会成为药物新的治疗靶向。这也为深入探讨 EAM 或自身免疫性疾病发病机制提供一个新的实验依据, 关于 IL-20 在免疫炎症中的深入研究我们将继续探索。

#### 4 参考文献

- [1] Pestka S, Krause CD, Sarkar D, et al. Fisher, Interleukin-10 and related cytokines and receptors[J]. *Annu Rev Immunol*, 22(2004) 929-979. doi: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104622.
- [2] Li HH, Hsu YH, Wei CC, et al. Interleukin-20 induced cell death in renal epithelial cells and was associated with acute renal failure [J]. *Genes Immun*, 2008, 9(5):395-404. doi:10.1038/gene.2008.28
- [3] Hsu YH, Li HH, Hsieh MY, et al. Function of interleukin-20 as a proinflammatory molecule in rheumatoid and experimental arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2006, 54(9):2722-2733. doi:10.1002/art.22039.
- [4] Hsu YH, Chang MS. The therapeutic potential of anti-interleukin-20 monoclonal antibody[J]. *Cell transplantation*, 2014, 23(4-5):631-639. doi:10.3727/096368914X678319.
- [5] Hsu YH, Chang MS. Interleukin-20 antibody is a potential therapeutic agent for experimental arthritis[J]. *Arthritis Rheum*, 2010, 62(11): 3311-3321. doi:10.1002/art.27689.
- [6] Hanawa H, Abe S, Hayashi M, et al. Time course of gene expression in rat experimental autoimmune myocarditis [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2002, 103(6):623-632. doi: 10.1042/cs1030623.
- [7] Tohyama M, Hanakawa Y, Shirakata Y, et al. IL-17 and IL-22 mediate IL-20 subfamily cytokine production in cultured keratinocytes via increased IL-22 receptor expression [J]. *Eur J Immunol*, 2009, 39(10):2779-2788. doi: 10.1002/eji.200939473.
- [8] Wolk K, Haugen HS, Xu W, et al. IL-22 and IL-20 are key mediators of the epidermal alterations in psoriasis while IL-17 and IFN-gamma are not [J]. *J Mol Med*, 2009, 87(5):523-536. doi: 10.1007/s00109-009-0457-0.
- [9] Wolk K, Witte E, Warszawska K, et al. The Th17 cytokine IL-22 induces IL-20 production in keratinocytes: a novel immunological cascade with

(下转第 2118 页)

## 4 参考文献

- [1] 刘军, 戴朴, 韩东一. 人工耳蜗植入的效果评估 [J]. 中华耳科学杂志, 2007, 5(1):21-25.
- [2] 唐安洲. 人工耳蜗植入术后耳蜗内电极影像学评估和应用[J]. 中国医学文摘,耳鼻咽喉科学, 2011, 26(2):88-90.
- [3] Bonnard D, Lautissier S, Bossetaudoit A, et al. Comparison between Bilateral Cochlear Implants and Neurelec Digisonict SP Binaural Cochlear Implant: Speech Perception, Sound Localization and Patient Self-Assessment[J]. Audiology & Neurotology, 2013, 18(3):171-183.
- [4] Cohen LT, Xu J, Xu SA, et al. Improved and simplified methods for specifying positions of the electrode bands of a cochlear implant array[J]. American Journal of Otology, 1996, 17(6):859.
- [5] Lane JJ, Driscoll CL, Witte RJ, et al. Scalar localization of the electrode array after cochlear implantation: a cadaveric validation study comparing 64-slice multidetector computed tomography with microcomputed tomography[J]. Otol Neurotol, 2007, 28(5): 191-194.
- [6] Lane JJ, Witte RJ, Driscoll CL, et al. Scalar localization of the electrode array after cochlear implantation: clinical experience using 64-slice multidetector computed tomography[J]. Otol Neurotol, 2007, 28: 658-662.
- [7] Trieger A, Schulze A, Schneider M, et al. In vivo measurements of the insertion depth of cochlear implant arrays using flat-panel volume computed tomography[J]. Otol Neurotol, 2010, 32(1): 152-157.
- [8] Husstedt HW, Aschendorff A, Richter B, et al. Nondestructive three-dimensional analysis of electrode to modiolus proximity [J]. Otol Neurotol, 2002, 23(1): 49-52.
- [9] Stutzki M, Jahns E, Mandapathil MM, et al. Indications of cone beam CT in head and neck imaging[J]. Acta oto-laryngologica, 2015, 135(12): 1337-1343.
- [10] Zou J, Hannula M, Lehto K, et al. X-ray microtomographic confirmation of the reliability of CBCT in identifying the scalar location of cochlear implant electrode after round window insertion [J]. Hearing research, 2015, 326: 59-65.
- [11] Zou J, Lähelmä J, Koivisto J, et al. Imaging cochlear implantation with round window insertion in human temporal bones and cochlear morphological variation using high-resolution cone beam CT [J]. Acta oto-laryngologica, 2015, 135(5): 466-472.
- [12] Henricus J, Theunisse, Raoul MS, et al. Cone-Beam CT Versus Multi-slice CT Systems for Postoperative Imaging of Cochlear Implantation-A Phantom Study on Image Quality and Radiation Exposure Using Human Temporal Bones[J]. Otolology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society[and] European Academy of Otology and Neurotology, 2015, 36 (4): 592-599.
- [13] 谭颂华, 唐安洲, 陈平, 等. 人工耳蜗植入术中蜗内电极 X 线拍片的临床意义[J]. 临床耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2012(13):598-600.

(收稿日期 2017-10-25)

(本文编辑 李媚)

(上接第 2113 页)

- potential relevance in psoriasis [J]. Eur J Immunol, 2009, 39 (12): 3570-3581. doi:10.1002/eji.200939687.
- [10] Piessevaux J, Lavens D, Peelman F, et al. The many faces of the SOCSbox[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2008, 19(5-6):371-381. doi:10.1016/j.cytogfr.2008.08.006.
- [11] Hsu YH, Chang MS. IL-20 in rheumatoid arthritis [J]. Drug Discov Today, 2017, 22(6):960-964. doi: 10.1016/j.drudis.2015.08.002.
- [12] Chen WY, Cheng BC, Jiang MJ, et al. IL-20 is expressed in atherosclerosis plaques and promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice [J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2006, 26 (9):2090-2095. doi: 10.1161/01.ATV.0000232502.88144.6
- [13] Chada S, Mhashilkar AM, Ramesh R, et al. Bystander activity of Ad-mda7: HumanMDA-7 protein kills melanoma cells via an IL-20 receptor-dependent but STAT3-independent mechanism[J]. Mol Ther, 2004, 10(6): 1085-1095. doi:10.1016/j.yjthe.2004.08.020.
- [14] Panutsopoulos D, Papalambros E, Sigala F, et al. Protein and mRNA expression levels of VEGF-A and TGF-beta1 in different types of human coronary atherosclerotic lesions[J]. Int J Mol Med, 2005, 15(4): 603-610. doi: 10.3892/ijmm.15.4.603.

(收稿日期 2017-04-23)

(本文编辑 沈昱平)