Th1/Th2 平衡在 CARAS 中的免疫学机制及诊疗新靶点

杨 艳 薛 征

摘要 过敏性鼻炎-哮喘综合征(CARAS)是一类发生在呼吸道的 I 型变态反应,包括上呼吸道过敏(过敏性鼻炎)及下呼吸道的过敏性症状(哮喘)。目前研究表明,过敏性鼻炎与支气管哮喘是同一种炎症性疾病,辅助性 T 细胞 Th1、Th2 失衡可能是炎症性疾病发生、发展的主要机制之一。查阅文献发现,肿瘤生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)、高迁移率族蛋白 1(HGMB1)与 Toll 样受体 4(Toll like receptor 4,TLR4)、胸腺基质淋巴生成素(TSLP)、树突状细胞(DC)、肿瘤坏死因子 OX40 及其配体 OX40L、间充质干细胞(MSCs)、维生素 D 等参与免疫应答,从而破坏或调节 Th1/Th2 平衡。本文就 Th1/Th2 失衡及其相关的生物学标志物在 CARAS 中的免疫学机制及可能存在的诊疗新靶点做一综述。

关键词 过敏性鼻炎 哮喘 过敏性鼻炎-哮喘综合征 Th1/Th2

中图分类号 R72

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2020.10.004

CARAS 是指同时发生过敏性鼻炎和哮喘的一种 I 型变态反应,是一种疾病同时出现在上呼吸道和下呼吸道的病理状态。过敏性鼻炎与哮喘在发生、发展过程中具有非常紧密的联系,前者由 T 细胞、肥大细胞、嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞等介导,其释放的细胞因子、趋化因子和炎性介质可引发整个呼吸系统的炎性反应,进而加速后者的发生、发展。成年人中,40%的哮喘患者患有过敏性鼻炎,而在过敏性鼻炎患者中,高达 80% 的患者患有哮喘^[1]。在我国儿童中,同时患有过敏性鼻炎和哮喘的比例达 35.01%,国外患儿此项比例为 31.59%,证明过敏性鼻炎为哮喘的高危因素,且先于哮喘发生^[2]。目前临床上主要使用抗组胺药、减充血剂缓解过敏性鼻炎症状,使用支气管扩张剂、白三烯受体拮抗剂、M3 毒蕈碱受体、皮质类固醇等治疗哮喘^[3]。单纯治疗哮喘或鼻炎对于 CARAS 患者疗效不显,寻求 CARAS 诊疗新靶点成为亟待解决的课题。近年来研究证明,CARAS 可能是由各种炎性细胞因子介导的 Th2 胞过度免疫反应引起,调整 Th1/Th2 平衡可能是一种潜在且有效的治疗策略。本文就 Th1/Th2 平衡在 CARAS 中的作用做一综述。

一、Th1/Th2 失衡是 CARAS 的主要机制之一

根据分泌不同的细胞因子,将 CD4⁺ T 细胞分为 Th1 和 Th2 两种类型,Th1 主要分泌白介素 2(inter-

leukin 2,IL-2)、干扰素 γ (interferon γ ,IFN- γ)、肿瘤坏死因子 β (tumor necrosis factor β ,TNF- β)等,促进细胞毒性 T 淋巴细胞的活化以及和局部炎症有关的细胞免疫^[4]。而 Th2 主要分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 和 IL-13 等,刺激 B 细胞增殖并产生免疫球蛋白,与体液免疫有关^[5]。

1. Th1/Th2 与过敏性鼻炎:一般来说,鼻炎患者受到抗原刺激后,抗原递呈细胞在鼻黏膜中摄取过敏原,从而激活特异性 T 细胞,同时,上皮细胞通过非抗原途径(如蛋白酶)的活性导致上皮细胞因子的释放,如胸腺基质淋巴细胞生成素、IL-25、IL-33 并最终引导细胞对 Th2 细胞的反应。Chen 等^[6]研究发现,与正常组比较,过敏性鼻炎模型小鼠 IL-4、IL-5、IL-13 显著升高,而 IFN- γ 水平显著降低,存在 Th1/Th2 失衡。李巧玉等^[7]运用布地奈德鼻喷雾剂对患者进行治疗,患者鼻炎症状明显缓解,细胞因子 IL-4 水平明显降低、IFN- γ 水平明显升高,通过调整 Th1/Th2 平衡来治疗过敏性鼻炎。

2. Th1/Th2 与哮喘:随着循环 IgE 水平和嗜酸性炎症的增加,哮喘被认为是经典的 Th2 占主导的反应。哮喘发生率逐年上升与环境变化密切相关。据报道,PM2.5(直径 < 2.5 μm 的颗粒物)是哮喘最重要的环境因素之一。Zhou 等^[8]研究发现,感受 PM2.5 刺激的哮喘小鼠,IL-4 显著升高,而 IFN- γ 显著降低,表明 PM2.5 是通过使 Th1/Th2 平衡向 Th2 极化来引发及加剧哮喘的。余小河等^[9]对尚不能诊

基金项目:国家自然科学基金资助项目(面上项目)(81874488)

作者单位:200071 上海中医药大学附属市中医医院儿科

通讯作者:薛征,主任医师,博士生导师,电子信箱:sz695@163.com

断为哮喘的婴幼儿喘息进行研究发现,无论是首次或多次出现喘息的婴幼儿 IL-4、IL-5、IL-13 因子水平均较正常婴幼儿显著升高,表现为 Th2 占优势的 Th1/Th2 失衡。孟鲁斯特纳是白三烯调节剂,对哮喘患者使用孟鲁司特治疗,1 周后可见 IL-4、IL-5、IL-6 水平明显降低,TFN- γ 和 IL-10 水平显著升高,可知孟鲁斯特纳通过调节 Th1/Th2 平衡从而治疗支气管哮喘^[10]。

3. Th1/Th2 与 CARAS:正常生理情况下,Th1 与 Th2 及其分泌的因子处于平衡状态,两者一旦发生失衡便成为发生 CARAS 的重要因素。Wei 等^[11] 研究发现,在过敏性鼻炎合并哮喘的小鼠模型中,鼻腔灌洗液、支气管肺泡灌洗液、外周血中的 IL-4 水平较空白组明显升高,而 IFN- γ 的水平则显著降低。这表明,在过敏性鼻炎合并哮喘中,Th1/Th2 处于一个失衡的状态,且 Th2 过强而 Th1 过弱。郝现伟等^[12] 研究发现,用脾氨肽联合糖皮质激素治疗 CARAS 患者,IL-4、IL-5 降低程度及 IFN- γ 升高程度较单纯使用糖皮质激素明显,脾氨肽作为免疫增强剂可促进 Th1/Th2 细胞向平衡水平转化。

二、生物学标志物及其作用靶点探讨

CARAS 这一诊断名,是从最开始的“联合气道疾病”、“同一气道,同一疾病”等演变过来的^[6]。随着研究者们对 CARAS 流行病学、病理生理学和临床研究的加深,与 Th1/Th2 相关的全身或免疫治疗日益成为研究新热点,使得 CARAS 的治疗方法更加系统有效。

1. TGF- β 1:TGF- β 1 是属于新发现的调节细胞生长、分化和免疫过程的家族。许多细胞表面都有 TGF- β 受体,如成纤维细胞、造血细胞、T 细胞、B 细胞等。活化的 TGF- β 复合物可以与相应的 TGF- β 受体结合,刺激受体诱导信号级联,从而调节细胞分化、生长和免疫反应的不同靶基因的表达^[13]。TGF- β 1 是 TGF- β 的一种异构体,在调节免疫系统方面起着关键作用。近年来越来越多的研究表明,TGF- β 1 可能在过敏性鼻炎合并哮喘病的病理生理学中发挥复杂作用。Wei 等^[11] 用卵清蛋白建立小鼠 CARAS 模型,其中 4 组分别用孟鲁司特钠、地塞米松、布地奈德、TGF- β 1 中和抗体,另设正常组和空白组。结果显示,相对于地塞米松、孟鲁司特钠和布地奈德,TGF- β 1 中和抗体在很大程度上抑制了 IL-4 的分泌,逆转了 IFN- γ 的减少,更好地调整了 Th1/Th2 失衡,同时发现 TGF- β 1 中和抗体能显著

下调 TGF- β 1,且能抑制蛋白 Smad2/3 表达和 Smad2/3 途径磷酸化,这些结果表明,TGF- β 1 中和抗体在 CARAS 中的治疗作用是基于下调 TGF- β 1 和抑制气道中的 Smad2/3 信号。

2. HMGB1-TLR4:HMGB1 是一种亲近 DNA 结合蛋白。研究表明,HMGB1 参与了先天和适应性免疫反应,可能引起鼻黏膜和下气道的炎症,如过敏性鼻炎、哮喘、慢性阻塞性肺炎等^[14]。TLRs 属于一大类模式识别受体,可识别和结合多种病原体相关分子,触发一系列信号通路,从而诱导炎症介质的释放,启动免疫反应,被称为免疫系统的“守门人”。HMGB1 被鉴定为炎症细胞因子以及 TLR4 的配体,通过 TLR4 释放 TNF- α 、IL-8、IL-9 等参与炎症反应^[15]。最近,Yuan 等^[16] 报道了 HMGB1-TLR4 轴在过敏性鼻炎中的作用,他们认为下调 HMGB1-TLR4 可能是过敏性鼻炎的一种有前景的治疗手段。然而, HMGB1-TLR4 在 CARAS 中的发病机制及作用前景尚不清楚。Tang 等^[17] 对 CARAS 的小鼠模型进行研究,结果显示:①模型组 CARAS 小鼠细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-13 水平较空白组明显增高,同时,TLR 拮抗剂(TAK-242)组可显著降低 IL-4、IL-5 和 IL-13 的表达,这再一次验证了在 CARAS 中,Th2 是属于过表达的状态,而 TAK-242 可下调 Th2 的过度偏移;②与空白组比较,模型小鼠的 HMGB1、TLR4、Myd88 和 p65 在鼻黏膜、肺中的表达明显增加,Myd88 为 TLR4-髓鞘分化初级反应基因 88,P65 为核因子组成成分之一,表明 HMGB-TLR4 轴已经激活;③TAK-242 组,小鼠上气道症状包括喷嚏和擦鼻以及鼻腔灌洗液中 Th2 细胞因子的水平、下气道肺泡灌洗液中 Th2 细胞中嗜酸性粒细胞的数量均见显著下降。这些结果表明 HMGB1/TLR4 轴可能是 CARAS 治疗的潜在靶点。

3. TSLP-DC-OX40L:TSLP 是几种上皮源性细胞因子之一,可促进 2 型免疫应答,它在过敏性疾病——过敏性鼻炎及哮喘中起着决定性作用^[18]。近年来,“特异性游行”假说越来越流行,其主要内容是:患有一种特应性疾病的人更有可能患上第 2 种疾病,过敏性鼻炎可能是游行的起点,TSLP 是游行的关键分子^[19]。OX40 属于肿瘤坏死因子受体超家族,主要在活化的 CD4⁺T 和 CD8⁺T 淋巴细胞上表达。它的配体 OX40L,可诱导性地表达于巨噬细胞、B 淋巴细胞、DC 等专职的抗原递呈细胞及朗格汉斯细胞等,同时也表达于 T 淋巴细胞^[20]。

TSLP 是一种强有力的 DC 激活剂, OX40L 是 TSLP 诱导的 DC 表面标志物, TSLP 激活的 DC 上调 OX40L, 然后在 T 细胞上与 OX40 相互作用, 导致幼稚 T 细胞向 Th2 途径极化^[21]。Murakami - Satsutani 等^[22]认为在 Th2 免疫反应中, TSLP 通过诱导 OX40L 在 DC 上发挥关键作用, TSLP - DC - OX40L 轴可能是与特应性疾病相关的炎症级联反应的主要途径。CpG 寡脱氧核苷酸 (CpG - ODNs) 是一种合成的单链 DNA, 具有免疫刺激特性。Li 等^[23]所在实验组, 长期致力于对 CpG - ODNs 在 CARAS 中治疗前景的研究, 发现在鼻腔内使用 CpG - ODNs, 可改善 CARAS 模型中下气道免疫因子结果, 从而缓解 CARAS 相关症状。最近, 该实验组对 CpG - ODNs 在 CARAS 中发挥作用的具体机制进行了深入的探索^[24]: ①经 CpG - ODNs 治疗的 CARAS 小鼠, 与模型小鼠比较, IL - 4、IL - 5 和 IL - 13 的 mRNA 水平、下气道和鼻腔内 TSLP mRNA、蛋白质水平降低, 与使用布地奈德治疗组疗效相当, 联合布地奈德使用时, 以上效果更显著, 同时还可明显升高 IFN - γ , 证实 CARAS 小鼠中诱导了强烈的 Th2 反应, 鼻内 CpG - ODNs 和 BUD 协同治疗, 抑制了 Th2 产生的细胞因子, 同时提高 Th1 相关细胞因子水平, 从而调节 CARAS 模型中 Th1/Th2 稳态; ②CARAS 小鼠鼻腔和肺中的 TSLP、DC 及 CX40L 水平较空白组升高, 经 CpG - ODNs 联合布地奈德治疗后, 以上因子水平显著下调。综合上述结果可证明调节 TSLP - DC - OX40L 轴至少能部分缓解 CARAS 小鼠的病情。

4. 间充质干细胞: MSCs 是来源于早期中胚层的多能细胞, 可分化为脂肪、骨、软骨、上皮细胞和内皮细胞。其免疫调节作用近年来广受关注。研究者认为, MSCs 治疗是治疗过敏性气道炎性疾病的一种很有前途的候选药物^[25]。动物实验研究表明, 气管内给与 MSCs 可以减轻 OVA 致敏小鼠哮喘模型肺组织的气道炎症, 改善气道重塑, 缓解气道高反应, 而这一机制可能与 MSCs 恢复 Th1/Th2 细胞平衡有关^[26]。在过敏性鼻炎小鼠模型中, 证实即使没有任何刺激, MSCs 也能产生 Treg 细胞, 提高 Th1 细胞的反应性, 减少 TH2 细胞因子分泌, 降低 IL - 4、IL - 5 和 IL - 13 mRNA 水平^[27]。MSCs 在哮喘及过敏性鼻炎中具有可期的治疗前景, 因此认为 MSCs 可能在 CARAS 治疗中发挥良好作用。

5. 维生素 D: 维生素 D 既影响先天免疫, 也影响适应性免疫。T 细胞、B 细胞、树突状细胞、单核细胞

和巨噬细胞等均受 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 的调控^[28]。在过敏性鼻炎患者中发现, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 水平与变应性鼻炎 Th1/Th2 平衡有关, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 缺乏与过敏之间存在显著的相互关系。维生素 D 在哮喘中的研究发现, 维生素 D 缺乏会引起气道炎症, 维生素 D 补充剂可降低持续性哮喘患者血清 IL - 17A 水平, 提高血清 IL - 10 水平, 从而缓解哮喘症状^[29]。

三、展 望

CARAS 是一类具有气道高反应性的慢性炎症性疾病。目前临床上对于 CARAS 的治疗主要局限于抗组胺药物、白三烯受体拮抗剂、吸入性糖皮质激素等, 目的在于缓解其临床症状, 没有特异性地作用于潜在的作用机制, 再加上存在一定的不良反应, 因而没有很好地起到阻止疾病发展的作用。越来越多的研究者认为全身治疗或免疫治疗才是治疗 CARAS 的金钥匙。大量证据阐明, Th1/Th2 平衡是影响 CARAS 的关键因素, 与 Th1/Th2 相关的作用轴、细胞因子、受体, 如 TGF - β 1、HGMB1 - TLR4、TSLP - DC - OX40L 等可能成为新的诊疗靶点, 间充质干细胞、维生素 D 可能成为 CARAS 的辅助治疗剂。未来在 CARAS 的基础研究时, 也许可以考虑这样几个问题: (1) 在利用小鼠进行造模的时候, 除了 OVA 致敏, 是否可以选用敏感性更高的, 诸如屋尘螨等。(2) 对目前已经摸索过但未得到明确的最终结论的细胞因子或作用机制, 是否应该进行深入的探讨。(3) 对于目前已经明确证实有效的细胞因子或作用机制, 是否应该进行成果转化, 研发出相应的治疗药物。

参考文献

- 1 Licari, Castagnoli AR, Denicolò CF, *et al.* The nose and the lung: united airway disease? [J]. *Fronti Pediatr*, 2017, 5: 44
- 2 魏萍, 寇巍, 姚红兵. 儿童变应性鼻炎伴哮喘患病率的 Meta 分析[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2016, 30(9): 698 - 701
- 3 Laccourreye O, Werner A, Giroud JP, *et al.* Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants[J]. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 2015, 132(1): 31 - 34
- 4 Aizawa Y, Hokari A. Autoimmune hepatitis: current challenges and future prospects [J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2017, 10: 9 - 18
- 5 Gandhi GR, Neta MTSN, Sathiyabama RG, *et al.* Flavonoids as Th1/Th2 cytokines immunomodulators: a systematic review of studies on animal models[J]. *Phytomedicine*, 2018, 44: 74 - 84
- 6 Chen F, He DY, Yan B. Apigenin attenuates allergic responses of ovalbumin - induced allergic rhinitis through modulation of Th1/Th2 responses in experimental mice [J]. *Dose - Response*, 2020, 18(1): 1 - 13
- 7 李巧玉, 郑国玺. 布地奈德鼻喷雾剂对过敏性鼻炎患者 Th1/Th2 细胞因子的影响及疗效观察[J]. *河北医学*, 2016, 22(4): 538 - 540

- 8 Zhou J, Geng F, Xu J, *et al.* PM_{2.5} exposure and cold stress exacerbates asthma in mice by increasing histone acetylation in IL-4 gene promoter in CD4⁺ T cells [J]. *Toxicol Lett*, 2019, 316 (2019): 147-153
- 9 余小河, 何苗, 郑湘榕, 等. 喘息婴幼儿外周血气道炎症相关介质水平的研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(9): 862-867
- 10 Qu XT, Chen Y, Yin CY. Effect of montelukast on the expression of CD4⁺ CD25⁺ regulatory T cells in children with acute bronchial asthma[J]. *Exp Therapeut Med*, 2018, 16(3): 2381-2386
- 11 Wei Y, Zhang ZL, Wang F, *et al.* Assessment of tumor growth factor- β 1 neutralizing antibody in the treatment of allergic rhinitis and asthma[J]. *Exp Therapeut Med*, 2018, 15(1): 649-656
- 12 郝现伟, 闫哲, 张丽, 等. 脾氨肽联合糖皮质激素对过敏性鼻炎——哮喘综合征患儿外周血 Th1/Th2 细胞因子表达的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(9): 2007-2010
- 13 戴伟丹. 间充质干细胞治疗哮喘中 TGF- β 1 的机制研究进展[J]. *教育生物学杂志*, 2019, 2: 117-120
- 14 Shim EJ, Chun E, Lee HS, *et al.* The role of high-mobility group box-1 (HMGB1) in the pathogenesis of asthma[J]. *Clin Exp Allergy*, 2012, 42: 958-965
- 15 Henrick BM, Yao XD, Taha AY, *et al.* Insights into soluble toll-like receptor 4 as a downregulator of virally induced inflammation[J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 291
- 16 Yuan Y, Liu Q, Zhao J, *et al.* SIRT1 attenuates murine allergic rhinitis by downregulated HMGB1/TLR4 pathway[J]. *Scand J Immunol*, 2018, 87(6): e12667
- 17 Tang HP, Li TT, Han XL, *et al.* TLR4 antagonist combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) by reducing inflammatory monocytes infiltration in mice model [J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, (2019)73: 254-260
- 18 Larson RP, Zimmerli SC, Comeau MR, *et al.* Dibutyl phthalate-induced thymic stromal lymphopoietin is required for Th2 contact hypersensitivity responses[J]. *J Immunol*, 2010, 184(6): 2974-2984
- 19 Cianferoni A, Spergel J. The importance of TSLP in allergic disease and its role as a potential therapeutic target[J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2014, 10(11): 1463-1474
- 20 Willoughby J, Griffiths J, Tews I, *et al.* OX40: structure and function - what questions remain? [J]. *Mol Immunol*, 2017, 3(83): 13-22
- 21 Chen ZG, Zhang TT, HT Li, *et al.* Neutralization of TSLP inhibits airway remodeling in a murine model of allergic asthma induced by chronic exposure to house dust mite[J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e51268
- 22 Murakami-Satsutani, NT Ito, T Nakanishi, *et al.* IL-33 promotes the induction and maintenance of Th2 immune responses by enhancing the function of OX40 ligand [J]. *Allergol Int*, 2014, 63(3): 443-455
- 23 Li HT, Chen ZG, Liu H, *et al.* Treatment of allergic rhinitis with CpG oligodeoxynucleotides alleviates the lower airway outcomes of combined allergic rhinitis and asthma syndrome via a mechanism that possibly involves in TSLP [J]. *Exp Lung Res*, 2016, 42(6): 322-333
- 24 Li HT, Chen ZG, Lin YS, *et al.* CpG-ODNs and budesonide act synergistically to improve allergic responses in combined allergic rhinitis and asthma syndrome induced by chronic exposure to ovalbumin by modulating the TSLP-DC-OX40L axis[J]. *Inflammation*, 2018, 41(4): 1-17
- 25 Gao F, Chiu SM, Motan DA, *et al.* Mesenchymal stem cells and immunomodulation: current status and future prospects[J]. *Cell Death Dis*, 2016, 7: e2062
- 26 Dai RR, Yu YC, Yan GF, *et al.* Intratracheal administration of adipose derived mesenchymal stem cells alleviates chronic asthma in a mouse model [J]. *BMC Pulmonary Medicine*, 2018, (2018)18: 131
- 27 Fan XL, Zeng QX, Li X, *et al.* Induced pluripotent stem cell-derived mesenchymal stem cells activate quiescent T cells and elevate regulatory T cell response via NF- κ B in allergic rhinitis patients[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 2018(9): 170
- 28 Mehdi Bakhshaei, Mohammadreza Sharifan, Freshteh Esmatinia, *et al.* Therapeutic effect of vitamin D supplementation on allergic rhinitis [J]. *Eur Arch Oto Rhino Laryngol*, 2019, 276(10): 2797-2801
- 29 Ali NS, Nanji K. A review on the role of vitamin d in asthma [J]. *Cureus*, 2017, 9(5): e1288

(收稿日期: 2020-05-04)

(修回日期: 2020-05-12)

(接第 135 页)

- 14 Graziano S, Johnston R, Deng O, *et al.* Vitamin D/vitamin D receptor axis regulates DNA repair during oncogene-induced senescence [J]. *Oncogene*, 2016, 35(41): 5362-5376
- 15 Kober P, Boresowicz J, Rusetska N, *et al.* The role of aberrant DNA methylation in misregulation of gene expression in gonadotroph non-functioning pituitary tumors[J]. *Cancers*, 2019, 11(11): 1650
- 16 Xing XQ, Li B, Xu SL, *et al.* 5-Aza-2'-deoxycytidine, a DNA methylation inhibitor, attenuates hypoxic pulmonary hypertension via demethylation of the PTEN promoter [J]. *Eur J Pharmacol*, 2019, 855: 227-234
- 17 Harris CJ, Scheibe M, Wongpalee SP, *et al.* A DNA methylation reader complex that enhances gene transcription [J]. *Science*, 2018, 362(6419): 1182-1186
- 18 Zhu H, Wang G, Qian J. Transcription factors as readers and effectors of DNA methylation [J]. *Nat Rev Genet*, 2016, 17(9): 551-565
- 19 Zhang L, Yang W, Zhu X, *et al.* p53 inhibits the expression of p125 and the methylation of POLD1 gene promoter by downregulating the Sp1-induced DNMT1 activities in breast cancer [J]. *OncoTargets Ther*, 2016, 9: 1351-1360
- 20 Li S, Wang C, Wang W, *et al.* Abnormally high expression of POLD1, MCM2, and PLK4 promotes relapse of acute lymphoblastic leukemia [J]. *Medicine*, 2018, 97(20): e10734

(收稿日期: 2020-04-15)

(修回日期: 2020-05-10)