

· 实验研究 ·

TLR4/TRIF 信号参与 I 型小肠闭锁隔膜组织
黏膜免疫应答的组织学研究

全文二维码

李艳云¹ 刘雪来² 崔钊³ 高鹏⁴ 宋岩彪⁵

¹ 解放军总医院儿科医学部 解放军总医院第七医学中心儿科研究所 出生缺陷防控关键技术国家工程实验室 儿童器官功能衰竭北京市重点实验室, 北京 100700; ² 首都儿科研究所附属儿童医院外科, 北京 100020; ³ 长春市儿童医院外科, 长春 130061; ⁴ 哈尔滨市儿童医院外科, 哈尔滨 150010; ⁵ 河北医科大学第二医院中心实验室, 石家庄 050000

通信作者: 刘雪来, Email: liuxuelai_steven@163.com

【摘要】 目的 观察 I 型小肠闭锁肠腔隔膜组织黏膜 β 干扰素 TIR 结构域衔接蛋白 (TIR-domain-containing adapter-inducing interferon- β , TRIF)、肿瘤坏死因子受体相关因子蛋白 3 (tumor receptor associated factor, TRAF3)、干扰素- β (interferon-beta, IFN- β) 和 干扰素- λ 1 (interferon - λ 1, IFN- λ 1) 分子的表达特征, 探索胚胎期 Toll 样受体 4 (toll like receptor 4, TLR4)-TRIF 非依赖性信号通路与肠管再过程的相关性。 **方法** 采用免疫组化技术观察和比较新生儿正常肠壁和 I 型肠闭锁隔膜组织黏膜层内 TRIF 通路内重要分子的表达特征。收集 16 例患儿组织标本 (解放军总医院儿科医学部 1 例, 首都儿科研究所 1 例, 河北医科大学第二医院 6 例, 哈尔滨市儿童医院 5 例, 长春市儿童医院 3 例), 均为术中证实的 I 型肠闭锁隔膜组织, 为隔膜组; 以同一患儿术中行肠切除、肠吻合过程中钳取收集的正常肠壁组织为对照组。患儿手术年龄为出生后 1~3 d, 其中空肠闭锁 13 例 (男 5 例, 女 8 例), 回肠闭锁 3 例 (男 1 例, 女 2 例)。将组织标本转入快速组织处理系统进行组织标本连续切片。采用常规 HE 染色进行定位, 隔膜组和对照组各 16 例, 每个病例染色后随机取 4 个视野 (非肌肉区域), 应用图像分析软件 Image pro plus 6.0 测量积分光密度 (integral-optical density, IOD) 和面积 (Area), 并计算出平均吸光度 (A) (OD)。OD = IOD/Area。采用 t 检验和双盲法分析免疫组化平均光密度。 **结果** 新生儿正常肠壁组织黏膜层的 TRIF、TRAF3、IFN- β 和 IFN- λ 1 的分子表达不明显或低表达, 在隔膜组织黏膜层表达显著。半定量分析结果显示, TLR4、MyD88、TRAF6 和 IRAK4 分子在隔膜组织黏膜层表达比新生儿正常肠壁黏膜层多, 二者差异有统计学意义 (隔膜组织分别为 0.6316 ± 0.0268 , 0.5066 ± 0.0378 , 0.6091 ± 0.0270 , 0.3841 ± 0.0610 , 正常肠壁分别为 0.4333 ± 0.0409 , 0.3758 ± 0.0365 , 0.4108 ± 0.0263 , 0.2108 ± 0.0573 , P 值分别为 0.0042, 0.0360, 0.0057, 0.0137。 **结论** TLR4/MyD88 信号通路参与了 I 型肠闭锁隔膜组织的形成或发展。

【关键词】 肠闭锁, 病因学; 肠闭锁, 病理学; 隔膜组织; 免疫学; Toll 样信号通路**基金项目:** 北京市自然科学基金 (7222015)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202108075-015

Histological observation of TLR4/MyD88 signaling pathway in septum arisen from type I intestinal atresiaLi Yanyun¹, Liu Xuelai², CuiZhao³, GaoPeng⁴, SongYanbiao⁵

¹ Department of Neonatology, Bayi Children's Hospital, Seventh Medical Center of PLA General Hospital, Beijing 100700, China; ² Department of Surgery, Capital Institute of Pediatrics Affiliated Children's Hospital, Beijing 100020, China; ³ Department of Surgery, Municipal Children's Hospital, Chang Chun 130061, China; ⁴ Department of Surgery, Harbin Children's Hospital, Harbin 150010, China; ⁵ Department of Central Labarotory, Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, China

Corresponding author: Liu Xuelai, Email: liuxuelai_steven@163.com

【Abstract】 Objective To observe the expressions of TRIF, TRAF3, IFN- β and IFN- λ 1 in septum derived from type I intestinal atresia and examine their correlations. **Methods** Immunohistochemistry was uti-

lized for observing and comparing the expressions of important molecules in TRIF pathway in mucosa of normal intestinal wall and type I intestinal atresia diaphragm. A total of 16 tissue samples were collected from Department of Pediatric Medicine, General Hospital of PLA ($n = 1$), Capital Institute of Pediatrics ($n = 1$), Second Hospital, Hebei Medical University ($n = 6$), Harbin Children's Hospital ($n = 5$) and Changchun Children's Hospital ($n = 3$). All samples were intraoperatively confirmed as type I intestinal atresia diaphragm tissue (diaphragm group). Normal intestinal wall tissues collected during intestinal resection and anastomosis in the same child were selected as control group. Totally 16 septa in operated neonates at post-birth 1 ~ 3 days were collected, including 13 septa (male 5, female 8) derived from jejunum and 3 septa (male 1, female 2) from ileum. Normal intestinal wall tissues were collected as control during surgery in the same neonate. All fresh tissues were processed for serial tissue sectioning and hematoxylin-eosin (HE) & immunohistochemical stains of TRIF, TRAF3, IFN- β and IFN- $\lambda 1$ molecules in each group for histological observations. Four visual fields under immunohistochemical stain were targeted randomly for semi-quantitative calculation of average optical density (OD) by Image pro plus 6.0 software. Statistical methods of t test and double blinding were employed for analyzing the average optical density of immunohistochemistry. **Results** Immunohistochemical stain indicated that the expressions of TRIF, TRAF3, IFN- β and IFN- $\lambda 1$ in septum tissue were significant compared with those in normal neonatal intestinal wall. Semi-quantitative calculation indicated marked elevations in septum tissue in contrast to those in normal neonatal intestinal wall (fraction of diaphragm tissue was 0.6316 ± 0.0268 , 0.5066 ± 0.0378 , 0.6091 ± 0.0270 , 0.3841 ± 0.0610 ; normal intestinal wall 0.4333 ± 0.0409 , 0.3758 ± 0.0365 , 0.4108 ± 0.0263 , 0.2108 ± 0.0573 , p value point ratio 0.0042, 0.0360, 0.0057, 0.0137). **Conclusion** TLR4/TRIF signaling pathway is involved in formation and development of septum tissue in type I intestinal atresia during fetal period.

[Key words] Intestinal Atresia, Etiology; Intestinal Atresia, Pathology; Septum; Immunology; Toll-like Receptor Signaling Pathway

Fund program: Beijing Municipal Natural Science Foundation (7222015)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202108075-015

小肠闭锁是先天性消化道畸形的常见类型和新生儿肠梗阻常见原因,确切发病机制目前尚不清楚。已有研究显示肠壁组织黏膜层高表达促炎症因子,包括肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor- α , TNF- α),可进一步诱导巨噬细胞炎症因子蛋白(macrophage inflammatory protein- α , MIP- α)的表达,通过配体介导树突状细胞进行抗原呈递和效应性/记忆性 T/B 淋巴细胞再进行免疫应答与调控^[1-2]。由于炎症调控异常伴随胚胎或新生儿组织结构发生过程,影响组织代谢和凋亡,提示促使 TNF- α 上调表达的上游分子信号通路可能引起炎症-凋亡平衡调控异常,从而导致隔膜组织胚胎期残留液泡的发育和形成。此前本课题组已观察和描述了 I 型肠闭锁肠隔膜组织内胚胎期残留液泡的形态^[3]。在此基础上证实隔膜组织内 Toll 样信号通路(Toll-like Receptor Signaling Pathway, TLRs)中 TLR4 分子高表达,通过与 MyD88 分子结合诱导 I κ B 磷酸化,并促使炎症蛋白因子转录和表达,即上游 TLR4-MyD88 依赖性途径参与了信号转导和调控下游炎症信号通路,从而引起胚胎期隔膜组织黏膜层

炎症反应的激活^[4]。

与其他 TLRs 家族成员不同的是,TLR4 可以同时调控 MyD88 依赖性途径或 MyD88 非依赖性途径,实施信号转导和调控下游信号通路,并通过连接蛋白及其远端调控分子的调控引起免疫应答和凋亡。本研究在前续 TLR4-MyD88 依赖性途径基础上,采用免疫组织化学技术观察 I 型小肠闭锁肠腔隔膜组织黏膜层内 TLR4/TRIF 信号通路(即 MyD88 非依赖性途径)分子表达特征,探索胚胎期 TLR4-TRIF 依赖性信号通路与肠管再通的相关性。

资料与方法

一、实验材料

双蒸水和三氯化铁溶液自行配置。磷酸盐缓冲液,多聚甲醛和枸橼酸盐溶液(Solarbio, 中国),不同浓度酒精溶液(Solarbio, 中国)。一抗见表 1。山羊抗兔 IgG 和大鼠抗小鼠 IgG (Bioworld, 美国), DAB 检测试剂盒(中杉金桥, 中国)用于免疫组织化学检查。H&E 染色溶液(购于 Sigma, 美国)购自

Sigma(美国),用于组织学形态研究。组织标本固定专用容器,快速组织处理系统(HT-3100,山东骏腾),金属包埋模具,石蜡包埋平台,切片机,染色平台。显微镜及影像系统(Olympus SZX7, Nikon, Eclipse E600,日本)用于观察和拍摄。

表1 本研究所用单/多克隆抗体

表达靶点	抗体名称	稀释倍数	宿主	来源
肠上皮细胞膜表面和胞浆	Anti-TRIF	1 : 200	兔	Abcam
肠上皮细胞浆	Anti-TRAF3	1 : 200	兔	Abcam
肠上皮细胞胞浆或核浆	Anti-IFN- β	1 : 300	兔	Abcam
肠上皮细胞胞浆或核浆	Anti-IFN- λ 1	1 : 500	兔	Abcam

二、组织标本获取和处理

所有研究程序和组织标本均遵循知情同意原则,经解放军总医院儿科医学部、解放军总医院第七医学中心伦理学委员会批准(2022-169)。患儿均采取常规开放手术,术中找到闭锁部位,于肠管近端扩张与远端狭窄交界处用刀片划开肠壁,暴露其内隔膜组织,采用组织剪贴壁完整剪取隔膜组织,放入包埋篮浸入4%多聚甲醛溶液,24 h后转入70%酒精溶液内。收集16例患儿组织标本(解放军总医院第七医学中心八一儿童医院1例,首都儿科研究所1例,河北医科大学第二医院6例,哈尔滨市儿童医院5例,长春市儿童医院3例),均为术中证实的I型肠闭锁隔膜组织。患儿手术年龄为出生后1~3 d,其中空肠闭锁13例(男5例,女8例),回肠闭锁3例(男1例,女2例)。组织标本转入快速组织处理系统进行脱水、透明、浸蜡后备用。本研究采用免疫组化技术观察和比较新生儿正常肠壁和I型肠闭锁隔膜组织黏膜层内TRIF通路内重要分子的表达特征。

三、免疫组织化学染色

连续切片(切片厚度为4 μ m),室温放置5 min待切片恢复室温并干燥。PBS清洗3次(每次5 min)。3% H_2O_2 阻断内源性过氧化物酶室温孵育10 min,PBS清洗,山羊血清封闭非特异性抗原室温孵育30 min,弃血清后直接加一抗(稀释浓度见表1),于4℃冰箱内孵育过夜。第2天室温下复温20 min,PBS清洗后加二抗(生物素标记的山羊抗兔IgG)室温孵育30 min,PBS清洗后滴加辣根酶标记链霉素工作液,室温孵育30 min,PBS清洗后滴加

DAB液显色。苏木素复染后用0.1%盐酸分化,2%氨水返蓝。最后切片经梯度酒精脱水、二甲苯透明后中性树脂胶封固,显微镜下观察。

四、半定量表达分析

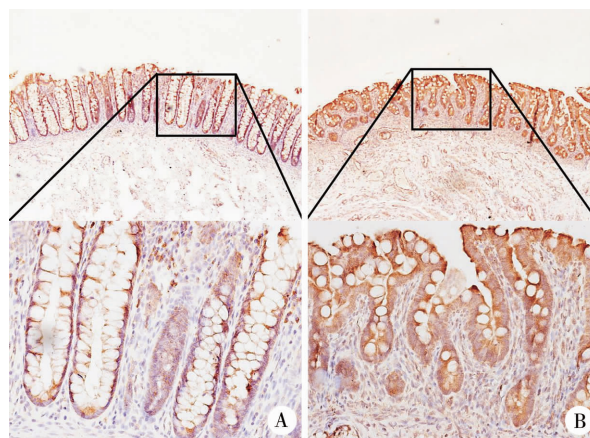
采用双盲法进行免疫组化半定量表达分析。普通光学显微镜下放大200倍,棕黄色颗粒为阳性蛋白表达,隔膜组和正常对照组每组16例,每例染色随机取4个视野(非肌肉区域),应用图像分析软件Image pro plus 6.0测量积分光密度(OD)和面积(Area)并计算出平均吸光度(A)(OD)。OD = IOD/Area。

五、统计学处理

采用SPSS 18.0处理数据,用Prism6.0作图,用Image pro plus分析免疫组化平均光密度。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间均数比较采用独立样本t检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

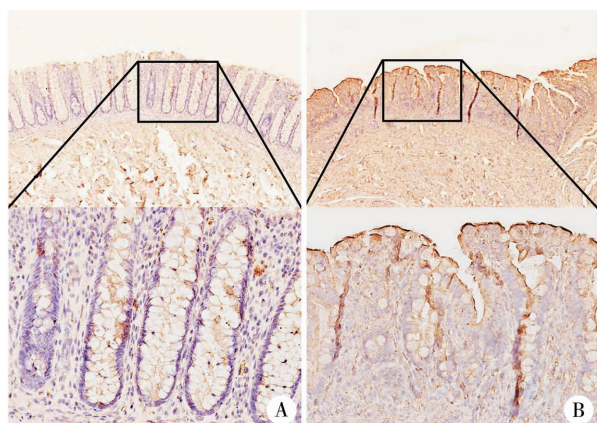
结 果

正常肠壁黏膜层腺体内干扰素 β 抗体(interferon- β ,TRIF)分子低表达,腺体外组织内TRIF分子散在表达,量微;隔膜组织黏膜层内未见典型腺体,黏膜绒毛倒伏,杯状细胞内未见TRIF分子表达,组织间隙内TRIF分子表达明显,与正常新生儿肠壁黏膜层比较,隔膜组织黏膜层TRIF分子表达显著(图1)。进一步观察TRAF3分子的表达特征,在正常肠壁内,TRAF3分子表达特征同TRIF分子,隔膜组织黏膜层内TRAF3分子表达显著(图2)。



注 A:正常肠壁,HE染色,×40;B:隔膜组织,HE染色,×200

图1 I型肠闭锁隔膜组织中TRIF的表达
Fig.1 Expression of TRIF in diaphragmatic tissue of type I intestinal atresia

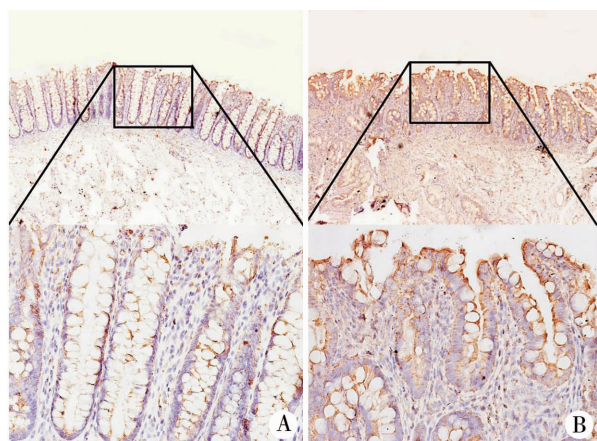


注 A: 正常肠壁, HE 染色, $\times 40$; B: 隔膜组织, HE 染色, $\times 200$

图 2 I 型肠闭锁隔膜组织 TRAF3 表达

Fig. 2 Expression of TRAF3 in diaphragmatic tissue of type I intestinal atresia

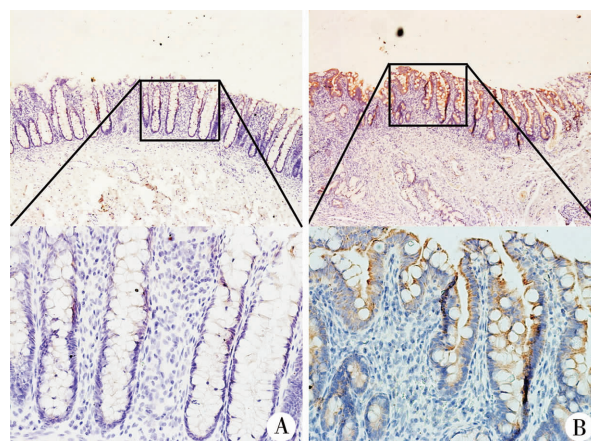
由于 TRIF 通路激活最终将介导核内转录和表达干扰素 (Interferon, IFN) 分子, 因此我们进一步检测两种组织内 IFN- β 和 IFN- $\lambda 1$ 的表达特征。隔膜组织黏膜层 IFN- β 和 IFN- $\lambda 1$ 分子表达较正常新生儿肠壁黏膜层显著 (图 3、图 4)。采用半定量检测进一步证实, TRIF、TRAF3、IFN- β 和 IFN- $\lambda 1$ 分子在隔膜组织黏膜层表达增多, 见表 2。



注 A: 正常肠壁, HE 染色, $\times 40$; B: 隔膜组织, HE 染色, $\times 200$

图 3 I 型肠闭锁隔膜组织 IFN- β 表达

Fig. 3 Expression of IFN- β in type I intestinal atresia diaphragm



注 A: 正常肠壁, HE 染色, $\times 40$; B: 隔膜组织, HE 染色, $\times 200$

图 4 I 型肠闭锁隔膜组织 IFN- $\lambda 1$ 表达

Fig. 4 Expression of IFN- $\lambda 1$ in type I intestinal atresia diaphragm

讨论

胚胎肠管充实期的再通障碍是解释小肠闭锁病因的假说之一。该学说认为: 胚胎发育第 5 周时胚胎肠管已形成一个贯通的管腔, 随后肠管上皮细胞增殖形成上皮栓 (epithelial plug) 导致管腔阻塞, 形成暂时性充实期; 胚胎第 6~7 周时阻塞管腔内出现很多胚胎液泡, 并逐步扩大、融合; 至胚胎第 12 周时肠腔再贯通, 形成真正意义的肠道管腔^[5-6]。而发生在胚胎 8~12 周的各种原因所致的再通停止或管腔再通不全, 形成闭锁或狭窄^[7-8]。前期研究中我们已在 I 型肠闭锁, 肠隔膜组织内观察到残留液泡, 作为胚胎时期肠腔再通发育残迹, 对其形态特征进行描述并为再通障碍学说提供了初步的组织学依据^[3]。目前已有研究显示肠壁组织黏膜层高表达 TNF- α 等促炎症因子, 并可进一步诱导 MIP- α 表达, 通过配体介导树突状细胞进行抗原呈递, 效应/记忆性 T/B 淋巴细胞再进行免疫应答和调控^[1-2]。由于炎症-凋亡调控异常参与了胚胎或新生儿组织结构的发生, 炎症介质异常表达可能导

表 2 I 型肠闭锁隔膜组织与正常肠壁免疫组化半定量检测结果 ($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Semi-quantitative immunohistochemical test results of type I intestinal atresia diaphragm tissue and normal intestinal wall ($\bar{x} \pm s$)

分类	TRIF	TRAF3	IFN- β	IFN- $\lambda 1$
正常肠壁	0.4333 \pm 0.0409	0.3758 \pm 0.0365	0.4108 \pm 0.0263	0.2108 \pm 0.0573
隔膜组织	0.6316 \pm 0.0268	0.5066 \pm 0.0378	0.6091 \pm 0.0270	0.3841 \pm 0.0610
统计量	16.221	9.957	21.044	8.283
P 值	0.004	0.036	0.006	0.014

注 TRIF: TIR 结构域衔接蛋白; TRAF3: 肿瘤坏死因子受体相关因子蛋白 3; IFN- β : 干扰素- β ; IFN- $\lambda 1$: 干扰素- $\lambda 1$

致胚胎闭塞管腔内液泡凋亡的延迟甚至停滞,从而导致残留液泡发生和隔膜组织形成^[9]。因此促使 TNF- α 表达上调的上游炎症信号通路调控异常可能参与了隔膜组织胚胎期残留液泡的发育和形成。

TLRs 是介导天然免疫的信号通路,在免疫应答及炎症反应中起关键作用。TLRs 不仅和感染性疾病相关,而且和一些炎性或自身免疫应答异常性疾病相关。已有研究显示肠上皮细胞 TLRs 信号通路激活在促炎反应中发挥关键作用^[10-11]。前续课题组发现隔膜组织黏膜层 TLRs 中 TLR4 分子高表达,通过与 MyD88 分子结合诱导 IB 磷酸化,并促使炎症蛋白因子转录和表达^[4]。这也证实 TLR4-MyD88 依赖性途径参与了胚胎期隔膜组织黏膜层炎症反应的激活。TLR4 分子可同时调控 MyD88 依赖性途径或 MyD88 非依赖性途径,实施信号转导和调控下游信号,通过不同的桥接蛋白 Mal 和 TRAM 介导远端调控分子的调控,引起免疫应答和凋亡^[12-13]。本研究结果显示,隔膜组织黏膜层较正常肠壁黏膜层 TRIF、TRAF3、IFN- β 和 IFN- λ 1 均高表达,结合此前隔膜组织黏膜层 TLR4 高表达,提示 TLR4/TRIF 信号通路参与了 I 型小肠闭锁肠腔隔膜组织黏膜层内炎症反应的激活^[4];也提示 TLR4 支配的双信号通路在胚胎期参与了隔膜组织的发生和形成。但本研究为体内研究,我们尚无法在体外研究中准确模拟 I 型小肠闭锁的形成过程,因此本研究无法通过细胞实验来探索 TLR4/TRIF 信号通路参与 I 型小肠闭锁的形成,以及分析信号传导通路的改变情况。后续研究中,我们将聚焦 TNF- α 和 MIP- α 的表达情况,探索和比较上述双信号通路在隔膜组织内介导树突状细胞进行抗原呈递和效应性/记忆性 T/B 淋巴细胞进行免疫应答以及调控过程中可能存在的异常。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 高鹏负责研究的设计、实施和起草文章;崔钊、宋岩彪、李艳云进行病例数据收集及分析;刘雪来负责研究设计与酝酿,并对文章知识性内容进行审阅

参 考 文 献

- [1] Sahasrabudhe NM, Dokter-Fokkens J, de Vos P. Particulate β -glucans synergistically activate TLR4 and Dectin-1 in human dendritic cells[J]. Mol Nutr Food Res, 2016, 60(11): 2514-2522. DOI:10.1002/mnfr.201600356.
- [2] Yao SY, Xu MK, Li YS, et al. Staphylococcal enterotoxin C2 stimulated the maturation of bone marrow derived dendritic cells via TLR-NF κ B signaling pathway[J]. Exp Cell Res, 2018, 370(2): 237-244. DOI:10.1016/j.yexcr.2018.06.024.
- [3] 刘雪来,曹学会,宋岩彪,等.先天性小肠 I 型闭锁胚胎期再贯通残留液泡的组织学形态观察[J].中华小儿外科杂志, 2019, 40(3): 241-244. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.03.010.
- [4] Liu XL, Cao XH, Song YB, et al. Histological observations of septum from type I intestinal atresia and residual vacuoles during recanalization in fetal period[J]. Chin J Pediatr Surg, 2019, 40(3): 241-244. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.03.010.
- [4] 刘雪来,李龙,谢向辉,等. TLR4、MyD88、TRAF6 和 IRAK4 分子在 I 型小肠闭锁隔膜组织中表达的研究[J].中华小儿外科杂志, 2021, 42(11): 1020-1025. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20200307-00148.
- [4] Liu XL, Li L, Xie XH, et al. Expressions of TLR4, MyD88, TRAF6 and IRAK4 in septum derived from type I intestinal atresia[J]. Chin J Pediatr Surg, 2021, 42(11): 1020-1025. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20200307-00148.
- [5] Adams SD, Stanton MP. Malrotation and intestinal atresias[J]. Early Hum Dev, 2014, 90(12): 921-925. DOI:10.1016/j.earlhumdev.2014.09.017.
- [6] Langer JC. Intestinal rotation abnormalities and midgut volvulus[J]. Surg Clin North Am, 2016, 97(1): 147-159. DOI:10.1016/j.suc.2016.08.011.
- [7] Morris G, Kennedy A Jr, Cochran W. Small bowel congenital anomalies; a review and update[J]. Curr Gastroenterol Rep, 2016, 18(4): 16. DOI:10.1007/s11894-016-0490-4.
- [8] Batra A, Keys SC, Johnson MJ, et al. Epidemiology, management and outcome of ultrashort bowel syndrome in infancy[J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2017, 102(6): F551-F556. DOI:10.1136/archdischild-2016-311765.
- [9] Rigante D. New mosaic tiles in childhood hereditary autoinflammatory disorders[J]. Immunol Lett, 2018, 193: 67-76. DOI:10.1016/j.imlet.2017.11.013.
- [10] Mohan S, Gupta D. Crosstalk of toll-like receptors signaling and Nrf2 pathway for regulation of inflammation[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108: 1866-1878. DOI:10.1016/j.biopha.2018.10.019.
- [11] Kim S, Joe Y, Surh YJ, et al. Differential regulation of toll-like receptor-mediated cytokine production by unfolded protein response[J]. Oxid Med Cell Longev, 2018, 2018: 9827312. DOI:10.1155/2018/9827312.
- [12] Pang Z, Junkins RD, Raudonis R, et al. Regulator of calcineurin 1 differentially regulates TLR-dependent MyD88 and TRIF signaling pathways[J]. PLoS One, 2018, 13(5): e0197491. DOI:10.1371/journal.pone.0197491.
- [13] 肖尚杰,杨文熠,朱小春,等.腹腔镜治疗 54 例新生儿先天性十二指肠梗阻的疗效分析[J].临床小儿外科杂志, 2019, 18(2): 141-146. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.02.014.
- [13] Xiao SJ, Yang WY, Zhu XC, et al. Analysis of laparoscopic diagnosis and treatment for congenital duodenal obstruction in neonates; a report of 54 cases[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(2): 141-146. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.02.014.

(收稿日期:2021-08-31)

本文引用格式:李艳云,刘雪来,崔钊,等. TLR4/TRIF 信号参与 I 型小肠闭锁隔膜组织黏膜免疫应答的组织学研究[J].临床小儿外科杂志, 2023, 22(2): 180-184. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202108075-015.

Citing this article as: Li YY, Liu XL, Cui Z, et al. Histological observation of TLR4/MyD88 signaling pathway in septum arisen from type I intestinal atresia [J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(2): 180-184. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202108075-015.