

· 综述 ·

Toll 样受体 9 在妇科恶性肿瘤中的研究进展

王丽丽¹, 张三元²

1. 山西医科大学研究生学院, 山西 太原 030001; 2. 山西医科大学第一医院妇科, 山西 太原 030001

摘要: Toll 样受体 9 (TLR9) 是一种模式识别受体, 可以参与识别病原相关分子模式 (PAMPs), 是近年肿瘤学及免疫学专家关注的重要对象之一。研究表明, TLR9 在许多恶性肿瘤细胞中表达异常, 其信号转导通路的激活在促进炎症反应、凋亡和肿瘤形成过程中起举足轻重的作用。它还可通过促进肿瘤微环境形成, 参与肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭及免疫逃逸等。现就 TLR9 与卵巢恶性肿瘤、宫颈恶性肿瘤及子宫内膜恶性肿瘤的研究进展作一综述。

关键词: Toll 样受体 9; 恶性肿瘤; 卵巢癌; 宫颈癌; 子宫内膜癌; 炎症反应; 肿瘤微环境; 免疫逃逸

中图分类号: R737.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)09-1249-04

Toll-like receptor 9 in gynecological malignant tumors

WANG Li-li*, ZHANG San-yuan

* Graduate School of Shanxi Medical University, Taiyuan, Shanxi 030001, China

Corresponding author: ZHANG San-yuan, E-mail: zsyprofessor@aliyun.com

Abstract: Toll-like receptor 9 (TLR9) is a pattern recognition receptor, which can participate in the recognition of pathogen related molecular patterns (PAMPs). It is one of the important objects concerned by oncology and Immunology experts in recent years. The results show that TLR9 is abnormally expressed in many malignant tumor cells, and the activation of its signal transduction pathway plays an important role in promoting inflammatory response, apoptosis and tumor formation. It can also participate in the proliferation, migration, invasion and immune escape of tumor cells by promoting the formation of tumor microenvironment. This paper reviews the research progress of TLR9 and ovarian malignancies, cervical malignancies and endometrial malignancies.

Keywords: Toll like receptor 9; Malignant tumor; Ovarian malignant tumor; Cervical carcinoma; Endometrial carcinoma; Inflammatory response; Tumor microenvironment; Immune escape

Fund program: Key Research and Development Project in Shanxi Province (201803D31111)

1 Toll 样受体 (toll-like receptors, TLRs)

TLRs 是经典免疫中重要的模式识别受体 (pat-tern recognition receptor, PRRs), 它是天然免疫系统中的蛋白之一, 最早被发现在果蝇中, 可以识别病原体相关模式分子 (pathogen associated molecular pat-tern, PAMPs) 和内源性损伤相关模式分子 (damage associated molecular pattern, DAMPs)^[1-3]。TLRs 是 I 型跨膜糖蛋白, 由胞外区、跨膜区和胞内信号转导区组成, 其中胞内信号转导区是 TLRs 的核心区域, 可引起下游信号级联反应, 进而激发相关信号通路的产生^[4]。Toll 样受体激活的信号传导通路主要分为髓样分化因子 (MyD88) 依赖性通路和 MyD88 非依赖性通路^[5]。其中, 前者是 TLR9 在免疫方面的主要调节方式。

目前, TLRs 膜结合受体家族, 存在于人类体内的有 11

种^[6], 即 TLR1~TLR11, 主要在免疫细胞如树突状细胞、单核细胞、自然杀伤细胞及淋巴细胞等细胞中表达, 也可表达于非免疫性细胞的上皮细胞和内皮细胞, 不同的 TLRs 可以识别不同的配体^[7-8]。研究表明, TLRs 在免疫细胞中激活, 不仅可以介导免疫反应抗肿瘤, 还可以产生免疫抑制因子促进肿瘤的免疫逃逸^[9]。它不仅可以促进肿瘤细胞增殖、迁移、侵袭、转移、血管的生成及耐药性, 还可以影响肿瘤微环境, 加快恶性肿瘤的进展。不同的 TLRs 可以发挥不同的作用, 例如促进肿瘤的发生或者抑制肿瘤的进展。

2 TLR9

作为 TLRs 家族的重要成员, TLR9 被发现广泛表达于人体和动物组织内免疫细胞、恶性肿瘤细胞及全身各组织, 但不同的细胞及组织的表达水平有很大差异, TLR9 在人体主要表

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.09.013

基金项目: 山西省重点研发计划项目 (201803D31111)

通信作者: 张三元, E-mail: zsyprofessor@aliyun.com

出版日期: 2022-09-20

达在浆细胞样树突细胞(plasmacytoid dendritic cell, pDC)和B细胞^[10], TLR9在其他免疫细胞如T细胞、单核细胞等表面的表达量很少;也表达在许多种恶性肿瘤细胞中如乳腺恶性肿瘤、宫颈恶性肿瘤和卵巢恶性肿瘤等^[11]; TLR9广泛表达于全身各组织,最多见于脾脏、卵巢、外周血白细胞等全身各组织。Hemmi等^[12]在小鼠实验中发现了TLR9,它主要表达在细胞膜上,其位于第3号染色体上,长约5 000 bp,编码1 032个氨基酸残基的蛋白质,可分为富含亮氨酸的胞外区、跨膜区和胞内高度保守的TLRs/白细胞介素1受体同源域结构^[13-14]。TLR9表达在细胞的什么位置,至今仍有争议。Pandey^[15]等实验结果证实,TLR9表达在细胞膜;Reilley等^[16]研究发现,TLR9表达在细胞内及细胞表面。

未甲基化的胞嘧啶-鸟嘌呤核苷酸序列(CpG-ODNs)是TLR9的经典配体之一,CpG-ODN可以分为3类,即A类、B类和C类^[17]。TLR9对CpG-ODN的识别,之后的结局是细胞因子及趋化因子由免疫细胞产生,在体内发挥多种生物学效应。TLR9与CpG-ODN结合后,启动两条信号通路,一条是干扰素调节因子-7(interferon regulation factor-7, IRF-7)相关的I型干扰素信号通路,另外一条是核因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)相关的促炎细胞因子信号通路^[18]。

3 TLR9与妇科恶性肿瘤

TLR9在妇科恶性肿瘤中的作用十分庞大,异常表达于许多种恶性肿瘤细胞中,可调节微环境中免疫细胞的作用,从而引发抗肿瘤效应,其信号转导途径的活化可能通过以下途径,(1)介导炎症反应:恶性肿瘤的发生机制中炎症起着举足轻重的地位。Cao等^[19]发现许多种恶性肿瘤细胞及组织中TLR9表达异常,其具体的作用机制表现在TLR9可以促进炎症介质的产生,引起炎症反应,进一步加剧恶性肿瘤的进展。(2)肿瘤微环境形成:是指肿瘤的发生、发展及转移与肿瘤细胞所处的内外环境有着密切关系,它不仅包括肿瘤所在组织的结构、功能和代谢,而且亦与肿瘤细胞核和细胞质内在环境有关。迅速生长的肿瘤细胞将导致组织中心缺氧和坏死,紧随其后的是细胞碎片和蛋白质释放而形成的内源性损伤相关的分子模式,TLR9及其下游信号通路就是由这种内源性损伤相关的分子模式激活的,进而引起许多相关的炎性细胞因子的合成和释放,导致肿瘤免疫微环境重塑,因此影响肿瘤发生、进展及结局^[20]。(3)促进肿瘤细胞增殖及免疫逃逸:影响恶性肿瘤发生的关键因素是增殖、侵袭及转移,除此之外,TLR9信号通路的激活也参与了恶性肿瘤的发生、发展等过程。(4)影响恶性肿瘤分期及预后:TLRs信号通路激活后对恶性肿瘤的影响主要取决于恶性肿瘤的类型和对机体抗恶性肿瘤免疫机制的影响。李远思等^[21]研究发现,乳腺恶性肿瘤等肿瘤组织中TLR9的表达与其临床分期、病理分级和淋巴结转移有关。

3.1 宫颈恶性肿瘤和TLR9 宫颈恶性肿瘤即宫颈癌(cervical cancer, CC)是全世界常见的妇科恶性肿瘤之一^[22-23],其发病率仅次于乳腺恶性肿瘤,严重威胁妇女的

生命与健康。2020年全球大约有60.4万例新病例和34.2万例死亡病例。2018年我国宫颈恶性肿瘤新发病例逾10万例,且发病趋向年轻化。人乳头瘤病毒(HPV)的持续感染是CC最常见的病因,正常情况下大部分HPV感染可自行消退,正常宫颈上皮转变为宫颈上皮内瘤变再进展为宫颈恶性肿瘤,其演变过程需要几年甚至几十年^[24-25]。

在HPV感染过程中,TLR激活的不同结果取决于机体对TLR表达的调控及HPV对TLR表达抑制之间的平衡,TLR升高可以清除TLR的自身高表达外,TLR也与慢性炎症相关分子表达相关,其表达升高可以改变宫颈局部微环境,诱导恶性肿瘤的发生^[26]。在宫颈恶性肿瘤中,肿瘤坏死因子通过增加细胞周期蛋白依赖性激酶活性和HPV16 E6/E7 RNA表达,促进细胞周期进展,并且肿瘤坏死因子还能增强表皮生长因子受体的转录和稳定性,促进细胞增殖及肿瘤发展。以上证据表明,TLR对清除宫颈HPV感染起重要作用,然而,在肿瘤细胞及肿瘤微环境中,TLR还可以通过转导促炎症反应、抗细胞凋亡、促进细胞增殖及肿瘤发展。

研究发现,TLR9在HPV16阳性宫颈恶性肿瘤细胞株中的表达明显降低^[27]。HPV16 E6和E7经逆转录病毒感染人角质细胞后,可以首先看到TLR9的转录受到抑制,然后是TLR9下游信号传导受阻,最后固有免疫受到抑制。Cannella等^[28]研究发现,TLR9在持续感染同一HPV基因型的患者中过度激活,TLR9水平升高可能介导持续性的炎症反应,增加宫颈病变风险。此外,Ghosh等^[29]报道,与正常组织相比,TLR9在CIN I级、CIN II级、CIN III级以及宫颈鳞状细胞癌组织中的表达逐渐升高,并认为TLR9可作为早期检测疾病的指标。病毒的有效清除很大原因得益于TLRs表达上调。在宫颈恶性肿瘤中,HPV16阳性的患者或许通过下调TLRs表达,逃逸固有免疫对病毒的清除,使病毒持续存在,进而促进了宫颈恶性肿瘤的发生及进展。

通过了解宫颈恶性肿瘤的发生发展机制,阻止宫颈细胞异常的迁移和侵袭,进而可以对宫颈恶性肿瘤进行早期诊断和有效治疗。随着社会发展及技术进步,妇女保健意识增强,健康妇女宫颈恶性肿瘤筛查的有效普及和宫颈恶性肿瘤疫苗的应用,使得宫颈恶性肿瘤发病率有所下降,手术、放疗对早期宫颈恶性肿瘤有较好的疗效^[30],但对晚期和转移性宫颈恶性肿瘤的疗效非常有限,5年生存率仅为17.3%^[31],同时复发宫颈恶性肿瘤的生存率较低。

3.2 卵巢恶性肿瘤和TLR9 卵巢恶性肿瘤是发生在卵巢上皮细胞、基质及生殖细胞的一种女性常见的恶性肿瘤之一,发病隐匿、预后差、病死率高,以广泛转移为特征。目前,卵巢恶性肿瘤的发病机制尚不明确,新的研究发现,TLRs可以表达在肿瘤微环境中的许多细胞中,包括卵巢恶性肿瘤等在内的许多恶性肿瘤的发生、进展及预后与TLRs表达水平上调密切相关^[32]。此外,TLRs受体还是恶性肿瘤免疫治疗的关键靶点。

孔伟梁等^[33]的研究发现癌旁组织及正常卵巢组织中TLR9蛋白表达及mRNA水平低于卵巢恶性肿瘤组织中,这证

明在卵巢恶性组织与 TLR9 的表达密切相关。Scarpa 等^[34] 研究结果显示,在卵巢恶性肿瘤组织中 TLR9 蛋白的表达与患者年龄、肿瘤大小及病理类型无关,但是与肿瘤分化程度、淋巴结转移情况密切相关,提示 TLR9 可能参与了卵巢恶性肿瘤组织的分化与转移等过程。TLR9 表达与卵巢恶性肿瘤病理分级的这种相关性表明免疫机制在该肿瘤的发生及发展中起关键作用。Schüler-Toprak 等^[35] 的研究结果还表明,在早期卵巢恶性肿瘤患者(FIGO I ~ III B)中,TLR9 阳性是良好预后的标志,与不表达的患者相比,总生存期更高,可能是通过增强先天免疫。

通过在卵巢恶性肿瘤的动物模型中的实验发现,TLR9 激动剂具有较好的抗肿瘤效果,具体体现在肿瘤消退及免疫系统激活等方面^[36]。此外研究还发现,慢性炎症如果累及正常的卵巢组织,将会导致 TLR9 的 MYD88 信号传导通路的激活,然后引起 NF- κ B 活化,使得正常的上皮细胞转化为癌细胞,这就说明 TLR9 经过激活的 NF- κ B 引起的炎症反应在恶性肿瘤的发生、进展及预后起到了重要的作用^[37]。

3.3 子宫内膜恶性肿瘤和 TLR9 子宫内膜恶性肿瘤(endometrial carcinoma, EC)是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,具有向年轻化发展的趋势,其病因目前尚不十分明确。在发展中国家,尤其在我国的发病率呈升高的趋势,随着科技的进步,人们对分子水平及基因水平的深入研究,使得分子诊断及靶向治疗越来越明朗化。目前关于 EC 的诊断及预后的分子标志物仍不明确。子宫内膜中 TLR 表达的调节似乎取决于卵巢激素水平。事实上,虽然 TLR9 在上皮细胞和基质细胞中的表达相似,但在月经周期的增殖期表达更高的 TLR9 mRNA^[38]。Ashton 等^[39] 的实验结果显示 TLR9 突变与 EC 密切相关,TLR9 表达缺失时,EC 细胞株生长旺盛,然而,当 TLR9 表达增多时,EC 细胞株生长受到了抑制。这一结果表明,TLR9 可成为 EC 的一个潜在的分子标志物,这对 EC 的诊断及治疗将是重大突破。

综上所述,妇科恶性肿瘤的发生及进展等方面与 TLR9 密切相关,TLR9 受体激动剂及拮抗剂相关的药物研究正在火热进行中,妇科恶性肿瘤免疫治疗方面还需要深入的探讨及研究,从而进一步了解 TLR9 与妇科恶性肿瘤的相关性。由于妇科恶性肿瘤与 TLR9 的表达紧密相连,因此,未来在临床上用免疫组织化学法等检测 TLR9 的表达,将有助于包括妇科恶性肿瘤在内的多种恶性肿瘤的诊断、治疗及预后。随着对妇科恶性肿瘤的深入的研究,人们对其免疫方面的认知也越来越深入,尤其是以 TLR9 为代表的 Toll 样受体越来越熟悉,TLR9 将成为妇科恶性肿瘤研究的热点及治疗的关键点。

利益冲突 无

参考文献

[1] Carroll JA, Race B, Williams K, et al. Innate immune responses after stimulation with Toll-like receptor agonists in *ex vivo* microglial cultures and an *in vivo* model using mice with reduced microglia[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 194.

[2] 邱国玉,许晓辉,贾汝玲,等.生物标志物指导下的抗肿瘤药物研发[J].转化医学杂志,2020,9(3):190-193.
Qiu GY, Xu XH, Jia RL, et al. Anticancer drug research and development based on biomarkers[J]. Transl Med J, 2020, 9(3): 190-193.

[3] 张雯婷,顾林,柯希权,等.溃疡性结肠炎患者中 TLR9 和 STAT3 的表达及其与 IL-10 的相关性研究[J].中华全科医学,2021,19(6):921-924.
Zhang WT, Gu L, Ke XQ, et al. Expressions of TLR9 and STAT3 and their correlation with IL-10 in patients with ulcerative colitis [J]. Chin J Gen Pract, 2021, 19(6): 921-924.

[4] Ghaffari MH, Sadri H, Steinhoff-Wagner J, et al. Effects of colostrum feeding on the mRNA abundance of genes related to toll-like receptors, key antimicrobial defense molecules, and tight junctions in the small intestine of neonatal dairy calves [J]. J Dairy Sci, 2021, 104(9): 10363-10373.

[5] Ruuskanen M, Leivo I, Minn H, et al. Expression of toll-like receptors in non-endemic nasopharyngeal carcinoma [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1): 624.

[6] Wei L, Wen XS, Xian CJ. Chemotherapy-induced intestinal microbiota dysbiosis impairs mucosal homeostasis by modulating toll-like receptor signaling pathways [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(17): 9474.

[7] Minervina A, Pogorely M, Mamedov I. T-cell receptor and B-cell receptor repertoire profiling in adaptive immunity [J]. Transpl Int, 2019, 32(11): 1111-1123.

[8] 谢栩硕,朱汉平,彭亮,等.急性胰腺炎患者血清 Toll 样受体 9 和基质金属蛋白酶-9 与继发感染及器官功能衰竭的相关性 [J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2021, 35(3): 276-279.
Xie XS, Zhu HP, Peng L, et al. Correlations of serum Toll-like receptor 9 and matrix metalloproteinase-9 with secondary infection and organ failure in patients with acute pancreatitis [J]. J Chin Pract Diagn Ther, 2021, 35(3): 276-279.

[9] Olson DJ, Luke JJ. The T-cell-inflamed tumor microenvironment as a paradigm for immunotherapy drug development [J]. Immunotherapy, 2019, 11(3): 155-159.

[10] Yosra M, Sameh S, Randa G, et al. Functional polymorphisms and gene expression of TLR9 gene as protective factors for nasopharyngeal carcinoma severity and progression [J]. J Immunol Res, 2019, 2019: 2826563.

[11] Ishizu T, Eichin D, Padzik A, et al. Head and neck squamous cell carcinoma cell lines have an immunomodulatory effect on macrophages independent of hypoxia and toll-like receptor 9 [J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 990.

[12] Hemmi H, Takeuchi O, Kawai T, et al. A Toll-like receptor recognizes bacterial DNA [J]. Nature, 2000, 408(6813): 740-745.

[13] Majer O, Liu B, Woo BJ, et al. Release from UNC93B1 reinforces the compartmentalized activation of select TLRs [J]. Nature, 2019, 575(7782): 371-374.

[14] Yuan SJ, Qiao TK, Li X, et al. Toll-like receptor 9 activation by CpG oligodeoxynucleotide 7909 enhances the radiosensitivity of A549 lung cancer cells via the p53 signaling pathway [J]. Oncol

- Lett, 2018, 15(4): 5271-5279.
- [15] Pandey N, Chauhan A, Raithatha N, et al. Influence of TLR4 and TLR9 polymorphisms and haplotypes on multiple hrHPV infections and HPV16 copy number in cervical cancer and cervicitis [J]. *Microb Pathog*, 2021, 159: 105149.
- [16] Reilley MJ, Morrow B, Ager CR, et al. TLR9 activation cooperates with T cell checkpoint blockade to regress poorly immunogenic melanoma[J]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 323.
- [17] Tiwari RK, Singh S, Gupta CL, et al. Microglial TLR9: plausible novel target for therapeutic regime against glioblastoma multiforme [J]. *Cell Mol Neurobiol*, 2021, 41(7): 1391-1393.
- [18] Gallotta M, Assi H, Degagné É, et al. Inhaled TLR9 agonist renders lung tumors permissive to PD-1 blockade by promoting optimal CD4⁺ and CD8⁺ T-cell interplay[J]. *Cancer Res*, 2018, 78(17): 4943-4956.
- [19] Cao XT. Self-regulation and cross-regulation of pattern-recognition receptor signalling in health and disease [J]. *Nat Rev Immunol*, 2016, 16(1): 35-50.
- [20] Tohme S, Yazdani HO, Liu Y, et al. Hypoxia mediates mitochondrial biogenesis in hepatocellular carcinoma to promote tumor growth through HMGB1 and TLR9 interaction [J]. *Hepatology*, 2017, 66(1): 182-197.
- [21] 李远思, 程玲, 张琦, 等. 胸腺肽 $\alpha 1$ 对脓毒症患者 T 淋巴细胞及 TLR9 信号通路的影响 [J]. *中华全科医学*, 2021, 19(9): 1470-1473.
- Li YS, Cheng L, Zhang Q, et al. Effect of thymosin $\alpha 1$ on T lymphocytes and TLR9 signaling pathway in patients with Sepsis [J]. *Chin J Gen Pract*, 2021, 19(9): 1470-1473.
- [22] Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, et al. Cervical cancer [J]. *Lancet*, 2019, 393(10167): 169-182.
- [23] Feng SJ, Liu W, Bai XX, et al. LncRNA-CTS promotes metastasis and epithelial-to-mesenchymal transition through regulating miR-505/ZEB2 axis in cervical cancer [J]. *Cancer Lett*, 2019, 465: 105-117.
- [24] Ni GY, Chen S, Chen M, et al. Host-defense peptides caerin 1.1 and 1.9 stimulate TNF-alpha-dependent apoptotic signals in human cervical cancer HeLa cells [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 676.
- [25] Wang RJ, Pan W, Jin L, et al. Human papillomavirus vaccine against cervical cancer: opportunity and challenge [J]. *Cancer Lett*, 2020, 471: 88-102.
- [26] de Matos LG, Cândido EB, Vidigal PV, et al. Association between Toll-like receptor and tumor necrosis factor immunological pathways in uterine cervical neoplasms [J]. *Tumori*, 2017, 103(1): 81-86.
- [27] Hasan UA, Bates E, Takeshita F, et al. TLR9 expression and function is abolished by the cervical cancer-associated human papillomavirus type 16 [J]. *J Immunol*, 2007, 178(5): 3186-3197.
- [28] Cannella F, Pierangeli A, Scagnolari C, et al. TLR9 is expressed in human papillomavirus-positive cervical cells and is overexpressed in persistent infections [J]. *Immunobiology*, 2015, 220(3): 363-368.
- [29] Ghosh A, Dasgupta A, Bandyopadhyay A, et al. A study of the expression and localization of toll-like receptors 2 and 9 in different grades of cervical intraepithelial neoplasia and squamous cell carcinoma [J]. *Exp Mol Pathol*, 2015, 99(3): 720-724.
- [30] Hu JL, Li K, Li ZH, et al. Sex-determining region Y box-containing genes: regulators and biomarkers in gynecological cancers [J]. *Cancer Biol Med*, 2019, 16(3): 462-474.
- [31] Wang WH, Li L, Wu M, et al. Laparoscopic vs. abdominal radical hysterectomy for locally advanced cervical cancer [J]. *Front Oncol*, 2019, 9: 1331.
- [32] Gata V, Florin Laurentiu I. The role of Toll-like receptors in ovarian cancer [J]. *J BUON*, 2017, 22(5): 1092-1096.
- [33] 孔伟梁, 王俊, 周斐. TLR4 和 TLR9 在卵巢癌组织中的表达及临床意义 [J]. *中国妇幼保健*, 2021, 36(2): 397-401.
- Kong WL, Wang J, Zhou F. Expressions and clinical significance of TLR4 and TLR9 in ovarian cancer [J]. *Matern Child Heal Care China*, 2021, 36(2): 397-401.
- [34] Scarpa M, Kotsafti A, Fassan M, et al. Immunonutrition before esophagectomy: impact on immune surveillance mechanisms [J]. *Tumour Biol*, 2017, 39(10): 1010428317728683.
- [35] Schüler-Toprak S, Weber F, Skrzypczak M, et al. Expression of estrogen-related receptors in ovarian cancer and impact on survival [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2021, 147(9): 2555-2567.
- [36] de Cesare M, Sfondrini L, Campiglio M, et al. Ascites regression and survival increase in mice bearing advanced-stage human ovarian carcinomas and repeatedly treated intraperitoneally with CpG-ODN [J]. *J Immunother*, 2010, 33(1): 8-15.
- [37] Berger R, Fiegl H, Goebel G, et al. Toll-like receptor 9 expression in breast and ovarian cancer is associated with poorly differentiated tumors [J]. *Cancer Sci*, 2010, 101(4): 1059-1066.
- [38] Young SL, Lyddon TD, Jorgenson RL, et al. Expression of Toll-like receptors in human endometrial epithelial cells and cell lines [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2004, 52(1): 67-73.
- [39] Ashton KA, Proietto A, Otton G, et al. Toll-like receptor (TLR) and nucleosome-binding oligomerization domain (NOD) gene polymorphisms and endometrial cancer risk [J]. *BMC Cancer*, 2010, 10: 382.

收稿日期:2022-05-31 修回日期:2022-06-29 编辑:叶小舟