

· 临床研究 ·

宫颈癌组织中 AEG-1 和 TLR3 表达与其微血管密度及预后的相关性

黄珊珊¹, 陈昕²

1. 苏州大学附属太仓市第一人民医院妇科, 江苏 苏州 215400;

2. 苏州大学附属第二医院妇科, 江苏 苏州 215400

摘要: **目的** 探讨宫颈癌组织中星形细胞上调基因(AEG)-1、Toll 样受体(TLRs)3 表达与其微血管密度(MVD)及预后的相关性。**方法** 选取 2011 年 12 月至 2014 年 12 月收治的 112 例宫颈癌患者为观察组(取其宫颈癌病灶标本),另选子宫肌瘤切除术患者 74 例为对照组(取其正常宫颈组织标本),对比两种组织 AEG-1、TLR3 表达水平及 MVD, Pearson 分析 AEG-1、TLR3 表达与 MVD 的相关性;分析宫颈癌预后影响因素,对比不同预后患者 AEG-1、TLR3 表达水平; Spearman 分析宫颈癌组织中 AEG-1、TLR3 表达与预后影响因素的相关性;以宫颈癌组织中 AEG-1、TLR3 表达量均数划分为高表达者与低表达者,用直接计算法计算并对比不同 AEG-1、TLR3 表达者 5 年生存率。**结果** 观察组 AEG-1 表达水平和 MVD 高于对照组, TLR3 表达水平低于对照组(P 均 < 0.01)。宫颈癌组织中 AEG-1 表达与 MVD 呈正相关关系($r = 0.607, P < 0.05$), TLR3 表达与 MVD 呈负相关关系($r = -0.466, P < 0.05$)。病理分期、淋巴结转移、分化程度、肿瘤直径是宫颈癌预后重要影响因素($P < 0.05, P < 0.01$); AEG-1 与病理分期、淋巴结转移、肿瘤直径呈正相关,与分化程度呈负相关(P 均 < 0.01); TLR3 与病理分期、淋巴结转移、肿瘤直径呈负相关,与分化程度呈正相关(P 均 < 0.01)。AEG-1 高表达者 5 年生存率低于低表达者(57.97% vs 93.02%, $\chi^2 = 15.949, P < 0.01$); TLR3 高表达者 5 年生存率高于低表达者(95.12% vs 57.75%, $\chi^2 = 17.791, P < 0.01$)。**结论** 宫颈癌组织中 AEG-1 表达与肿瘤 MVD 呈正相关, TLR3 表达与 MVD 呈负相关,二者均参与肿瘤侵袭、转移过程,可作为评价宫颈癌预后的重要指标。

关键词: 宫颈癌; 星形细胞上调基因-1; Toll 样受体 3; 微血管密度; 预后

中图分类号: R 737.33 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674-8182(2020)10-1391-05

Associations of AEG-1 and TLR3 expressions with the intratumoral microvessel density and prognosis in patients with cervical cancer

HUANG Shan-shan^{*}, CHEN Xin

^{*} Department of Gynecology, Taicang First People's Hospital Affiliated to Soochow University, Suzhou, Jiangsu 215400, China

Corresponding author: CHEN Xin, E-mail: 66775871@qq.com

Abstract: Objective To investigate the associations of the expressions of astrocyte upregulated genes (AEG)-1 and Toll-like receptors (TLRs)-3 in cervical cancer tissue with intratumoral microvascular density (MVD) and prognosis in patients with cervical cancer. **Methods** A total of 112 cervical cancer patients treated from December 2011 to December 2014 were selected as the observation group (the specimens of cervical cancer tissue were taken), and 74 patients with hysteromyomectomy were selected as the control group (the normal cervical tissue samples were taken). After detecting and comparing the expressions of AEG-1 and TLR3 and MVD in two groups, Spearman was used to analyze the associations of the expression of AEG-1 and TLR3 with MVD and with the prognostic factors of cervical cancer. According to the mean expressions of AEG-1 and TLR3 in cervical cancer, the patients were divided into high-expression group and low-expression group. The 5-year survival rates of patients with high and low expression of AEG-1 and TLR3 were calculated and compared by direct calculation method. **Results** Compared with control group, AEG-1 expression level and MVD increased, while TLR3 expression level decreased in observation group (all $P < 0.01$). There was a positive correlation between AEG-1 expression and MVD ($r = 0.607, P < 0.05$) and a negative correlation between TLR3 expression and MVD ($r = -0.466,$

$P < 0.05$). Pathological stage, lymph node metastasis, differentiation degree and tumor diameter were the important prognostic factors of cervical cancer ($P < 0.05, P < 0.01$). AEG-1 was positively correlated with pathological stage, lymph node metastasis and tumor diameter and negatively correlated with differentiation degree of tumor (all $P < 0.01$); TLR3 was negatively correlated with pathological stage, lymph node metastasis and tumor diameter and positively correlated with differentiation degree of tumor (all $P < 0.01$). The 5-year survival rate of patients with high expression of AEG-1 was lower than that of patients with low expression of AEG-1 (57.97% vs 93.02%, $\chi^2 = 15.949, P < 0.01$); the 5-year survival rate of TLR3 high-expression group was higher than that of low-expression group (95.12% vs 57.75%, $\chi^2 = 17.791, P < 0.01$). **Conclusions** The expression of AEG-1 is positively correlated with MVD, and the expression of TLR3 is negatively correlated with MVD in cervical cancer tissues. Both AEG-1 and TLR3 are involved in the process of tumor invasion and metastasis and can be used as the important indicators to evaluate the prognosis of cervical cancer.

Key words: Cervical cancer; Astrocyte upregulated genes-1; Toll-like receptors-3; Microvascular density; Prognosis

Fund program: Jiangsu Maternal and Child Health Research Project (F201618); Taicang Science and Technology Plan Project (TC2016SFYL01)

宫颈癌为临床常见女性生殖系统恶性肿瘤之一,流行病学资料显示,宫颈癌多于 35 岁以后发病。近年来,该病发病逐渐趋于年轻化,不少年轻患者早期即出现浸润、转移等不良生物学行为,导致预后不良^[1-3]。研究证实,微血管增生在宫颈癌侵袭、转移中发挥重要作用,与宫颈癌预后不良有关^[4]。Toll 样受体 (Toll-like receptors, TLRs) 与先天性免疫、炎症反应、肿瘤发生、发展密切相关^[5]。TLR3 可通过介导各种致病病原体引起宿主免疫防卫反应,同时激活 NF- κ B 信号通路^[6]。星形胶质细胞上调基因 (astrocyte-elevated gene, AEG)-1 最早发现于人胚胎初级星形胶质细胞中,可被人免疫缺陷病毒 (HIV)-1 感染、肿瘤坏死因子 (TNF)- α 刺激诱导高表达^[7], 国外学者证实, AEG-1 可激活 NF- κ B 信号通路^[8]。NF- κ B 信号通路活化后作为上游调控因子,可上调多种下游靶基因的表达,产生多种功能蛋白,参与调节肿瘤细胞生存、代谢、凋亡、血管生成等生物学功能^[9-10]。本研究采用免疫印迹法检测宫颈癌组织中 AEG-1、TLR3 的表达,以探讨其与宫颈癌微血管密度 (MVD) 和患者预后的关系。报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2011 年 12 月至 2014 年 12 月苏州大学附属太仓市第一人民医院收治的 112 例宫颈癌患者作为观察组,通过高危型人乳头瘤病毒 E6、E7 检测、宫颈液基薄层细胞学检测 (TCT)、阴道镜活检确诊,并收集其宫颈癌病灶组织标本。112 例中,年龄 ≤ 50 岁 38 例, > 50 岁 74 例;肿瘤直径: ≤ 3 cm 64 例, > 3 cm 48 例;病理类型:鳞癌 76 例,腺癌 36 例;病理分期: I ~ II 期 55 例, III ~ IV 期 57 例;分化程度:中低分化 54 例,高分化 58 例;淋巴结转移:有 51 例,无 61 例。另选取子宫肌瘤切除术患者 74 例

作为对照组,收集其手术切除的正常宫颈组织,其中年龄 ≤ 50 岁 25 例, > 50 岁 49 例。两组年龄相比差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。本研究符合《世界医学会赫尔辛基宣言》相关要求,并经院医学伦理委员会审核批准。

1.2 试剂 AEG-1 抗体购自美国 Zymed 公司,兔抗人 TLR 多克隆抗体、HRP-la-beled 羊抗兔 IgG、羊抗鼠 IgG 抗体购自美国 Abcam 公司,抗 B-actin 小鼠单克隆抗体购自上海碧云天生物科技有限公司。

1.3 免疫印迹法 裂解细胞 (细胞数 1×10^7 加入 100 μ l Lysis buffer), 根据样品蛋白浓度,按照蛋白总量 50 μ g 计算体积;十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶 (SDS-PAGE) 垂直电泳 200 V, 90 min, 将蛋白转移至聚偏二氟乙烯 (PVDF) 膜, 5% 脱脂牛奶室温封闭 1 h; 分别结合一抗 (AEG-1 抗体、兔抗人 TLR 多克隆抗体、抗 B-actin 小鼠单克隆抗体), 4 $^{\circ}$ C 过夜, Tris 盐酸缓冲液 (TBS/T) 清洗 5 min \times 3 遍后, 结合二抗 (HRP-la-beled 羊抗兔 IgG、羊抗鼠 IgG 抗体), 室温下 1 h, 温和振荡; TBS/T 振荡清洗 5 min \times 3 遍; 至暗房, 加电化学发光法 (ECL) 显色液作用 1 min, 感光、洗片; 扫描所得照片, 输入计算机, 以 Quantity one 软件扫描得灰度值, 计算蛋白条带灰度值与内条带灰度值比值表示目的蛋白相对表达水平, 实验重复 3 次, 取平均值。

1.4 观察指标 (1) 两组 AEG-1、TLR3 表达及 MVD 分布: MVD 检测, 以 Weidner 量化分析法, 低倍光镜下寻找微血管分布均匀区域 (排除肿瘤边缘反应区及出血区), 随机选取 5 个视野, 高倍镜下计数染成棕黄色血管数, 计算平均值, 即为 MVD。 (2) AEG-1、TLR3 表达与 MVD 的相关性; (3) 对比 112 例不同预后患者的临床病理特征, Logistic 回归分析宫颈癌预后影响因素; (4) 不同预后患者的 AEG-1、TLR3 表

达;(5)组织中 AEG-1、TLR3 表达与预后影响因素的相关性;(6)不同 AEG-1、TLR3 表达者 5 年生存率。

1.5 统计学方法 数据处理用 SPSS 22.0 软件。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行成组 t 检验;计数资料以例(%)表示,行 χ^2 检验;Pearson 相关性分析 AEG-1、TLR3 表达与 MVD 相关性,Logistic 回归分析宫颈癌预后影响因素,Spearman 相关性分析 AEG-1、TLR3 表达与宫颈癌预后影响因素的相关性。生存率采用直接计算法计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 AEG-1、TLR3 相对表达量及 MVD 比较 观察组 AEG-1 表达水平和 MVD 高于对照组,TLR3 表达水平低于对照组(P 均 < 0.01)。见表 1。

2.2 AEG-1、TLR3 表达与 MVD 的相关性 Pearson

表 1 两组 AEG-1、TLR 相对表达量及 MVD 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AEG-1	TLR3	MVD(条/HP)
观察组	112	0.41 ± 0.08	1.02 ± 0.28	15.41 ± 2.90
对照组	74	0.03 ± 0.01	3.43 ± 0.45	5.14 ± 2.30
t 值		40.615	45.030	25.598
P 值		0.000	0.000	0.000

表 2 不同预后宫颈癌患者临床病理特征对比 例(%)

项目	生存者($n=80$)	死亡者($n=32$)	χ^2 值	P 值
年龄				
>50 岁	54(67.50)	20(62.50)	0.255	0.614
≤50 岁	26(32.50)	12(37.50)		
病理类型				
鳞癌	55(68.75)	21(65.63)	0.102	0.749
腺癌	25(31.25)	11(34.38)		
病理分期				
I ~ II 期	45(56.25)	10(31.25)	5.716	0.017
III ~ IV 期	35(43.75)	22(68.75)		
淋巴结转移				
是	31(38.75)	20(62.50)	5.199	0.023
否	49(61.25)	12(37.50)		
分化程度				
高分化	52(65.00)	6(18.75)	19.582	0.000
中低分化	28(35.00)	26(81.25)		
肿瘤直径				
≤3 cm	53(66.25)	11(34.38)	9.483	0.002
>3 cm	27(33.75)	21(65.63)		

分析显示,宫颈癌组织 AEG-1 表达与 MVD 呈正相关关系($r = 0.607, P < 0.05$),TLR3 表达与 MVD 呈负相关关系($r = -0.466, P < 0.05$)。见图 1、图 2。

2.3 不同预后宫颈癌患者的临床病理特征 单因素分析结果显示,不同预后患者的年龄、病理类型相比,差异无统计学意义(P 均 > 0.05);病理分期、淋巴结转移、分化程度、肿瘤直径相比,差异有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 2。以宫颈癌预后为因变量(生存赋值为 0,死亡赋值为 1),将病理分期、淋巴结转移、分化程度、肿瘤直径为自变量,纳入 Logistic 回归分析模型,结果显示,病理分期、淋巴结转移、分化程度、肿瘤直径是宫颈癌预后重要影响因素($P < 0.05, P < 0.01$)。见表 3。

2.4 不同预后宫颈癌患者的 AEG-1、TLR3 表达 生存者组织内 AEG-1 表达低于死亡者,TLR3 表达高于

表 3 Logistic 多因素分析宫颈癌预后影响因素

变量	β 值	S. E.	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
TNM 分期	1.389	0.628	4.890	0.000	4.010	2.145 ~ 7.496
淋巴结转移	1.584	0.649	5.954	0.000	4.872	2.876 ~ 8.254
分化程度	-0.448	0.247	3.284	0.012	0.639	0.458 ~ 0.892
肿瘤直径	1.525	0.637	5.734	0.000	4.597	3.012 ~ 7.015

表 4 不同预后宫颈癌患者 AEG-1、TLR3 相对表达量对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AEG-1	TLR3
生存患者	80	0.35 ± 0.06	1.16 ± 0.35
死亡患者	32	0.53 ± 0.09	0.67 ± 0.21
t 值		12.334	7.393
P 值		0.000	0.000

表 5 癌组织中 AEG-1、TLR3 与预后影响因素的相关性

项目	AEG-1	TLR3
病理分期	r 值 0.375 P 值 < 0.01	r 值 -0.398 P 值 < 0.01
淋巴结转移	r 值 0.425 P 值 < 0.01	r 值 -0.431 P 值 < 0.01
肿瘤直径	r 值 0.394 P 值 < 0.01	r 值 -0.414 P 值 < 0.01
分化程度	r 值 -0.594 P 值 < 0.01	r 值 0.521 P 值 < 0.01

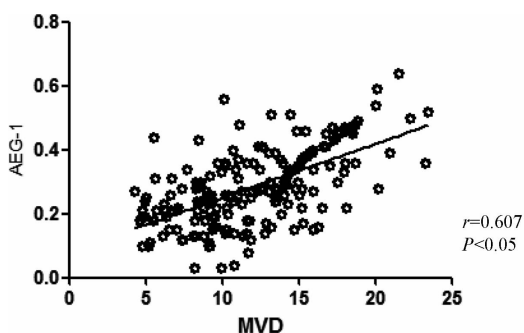


图 1 AEG-1 与 MVD 相关性

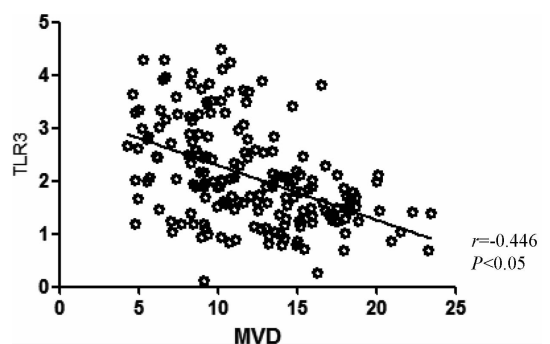


图 2 TLR3 与 MVD 相关性

死亡者,差异有统计学意义(P 均 < 0.01)。见表 4。

2.5 宫颈癌组织中 AEG-1、TLR3 表达与预后影响因素的相关性 Spearman 相关性分析,AEG-1 与病理分期、淋巴结转移、肿瘤直径呈正相关,与分化程度呈负相关(P 均 < 0.01);TLR3 与病理分期、淋巴结转移、肿瘤直径呈负相关,与分化程度呈正相关(P 均 < 0.01)。见表 5。

2.6 不同 AEG-1、TLR3 表达宫颈癌患者 5 年生存率 以宫颈癌组织中 AEG-1、TLR3 表达量均数划分为高表达者与低表达者。随访 5 年,AEG-1 高表达者 69 例,死亡 29 例;低表达者 43 例,死亡 3 例;AEG-1 高表达者 5 年生存率 57.97% (40/69),低于低表达者生存率 93.02% (40/43) ($\chi^2 = 15.949, P < 0.01$)。TLR3 高表达者 41 例,死亡 2 例;低表达者 71 例,死亡 30 例;TLR3 高表达者 5 年生存率 95.12% (39/41),高于低表达者 57.75% (41/71) ($\chi^2 = 17.791, P < 0.01$)。

3 讨论

肿瘤侵袭转移是多阶段、多步骤的复杂过程,包括肿瘤细胞与其周围间质细胞黏附性改变、肿瘤微血管生成、瘤细胞通过酶的降解对组织学屏障的破坏,特别是肿瘤微血管生成是决定肿瘤转移至靶器官或组织后能否继续存活生长的关键因素^[11]。研究证实,微血管新生对宫颈癌侵袭转移具有明显促进作用,与患者不良预后密切相关^[12],故研究宫颈癌血管生成相关调节因子及其作用机制具有重要意义。

肿瘤组织中 AEG-1 可通过上调基质金属蛋白酶 (MMP)-2、缺氧诱导因子(HIF1)- α 表达,促进肿瘤微血管增生,故认为 AEG-1 作为肿瘤原癌基因,参与、促进肿瘤的生长。已有研究证实,AEG-1 作为 Hs-Ras、c-Myc 下游介导因子,可激活 NF- κ B 信号通路^[13]。NF- κ B 为 TLR3 信号转导通路中的关键因子,可作为调节基因,控制细胞增殖、凋亡,被称为控制早期基因表达的基因开关,在清除细菌或病毒感染过程中同样发挥重要作用^[14]。宫颈癌发生与多种因素有关,其中持续性人类乳头状瘤病毒(HPV)感染为致癌重要因素,资料表明,宫颈癌组织中 NF- κ B 呈活化表达状态,活化 NF- κ B 过度表达可促进癌细胞增殖、分化,抑制癌细胞凋亡并促使其向恶性转化,通过浸润转移逐渐形成肿瘤血管^[15]。Sarkar 等^[16]证实,AEG-1 可与环磷腺苷反应原件结合蛋白-结合蛋白(CBP)相互作用,从而提出 AEG-1 可作为 CBP、NF- κ B 与基因转录结构件的桥梁性因子参与 NF- κ B 信号靶向调控,可通过 NF- κ B 信号通路间接调节肿

瘤微血管生成能力。本研究发现宫颈癌组织中 AEG-1 呈高表达,提示 AEG-1 可能参与宫颈癌发生、发展,进一步研究显示宫颈癌组织 AEG-1 表达与 MVD 呈正相关,说明 AEG-1 表达与微血管生成有关,符合上述研究观点。另有研究表明,AEG-1 过表达可作为预测淋巴结转移的生物学指标^[17]。淋巴结转移作为恶性肿瘤最主要生物学行为之一,是宫颈癌复发及预后评估的重要指标。基于此,本研究分析结果显示,AEG-1 与宫颈癌病理分期、淋巴结转移、肿瘤直径呈正相关,与分化程度呈负相关,且宫颈癌组织中 AEG-1 高表达者 5 年生存率明显低于低表达者,考虑原因可能为 AEG-1 通过激活 NF- κ B 信号通路,促进宫颈癌微血管新生能力,为宫颈癌侵袭、转移提供便利,从而影响患者预后。

有研究表明,正常宫颈、宫颈上皮内瘤变、宫颈癌中 TLR3 表达强度逐渐下降^[18],并推测该异常表达可能与 HPV 感染有关。持续性 HPV 感染为宫颈癌发生的前提^[19-20],免疫逃逸为 HPV 持续大量复制的重要原因。宫颈发生病变,致使 TLR3 表达增加,诱导炎性因子、I 型干扰素释放,激活免疫细胞,对病毒感染进行杀伤,并转化细胞。当 TLR3 无法大量表达或表达下降时,致使其无法有效激活免疫应答,引起免疫逃逸,进而无法清除异常与病毒感染细胞,增加 HPV 持续性损伤,最终导致宫颈癌发生^[21]。本研究中,宫颈癌组织 TLR3 表达明显低于正常宫颈组织,与上述研究一致。此外,TLR3 可激活 NF- κ B,在细胞凋亡、炎症反应中发挥重要作用,同时还可作为癌细胞逃避免疫应答提供便利。相关研究证实,宫颈癌组织中 TLR3 与 NF- κ B 呈负相关关系,而 NF- κ B 过度表达可促进肿瘤血管新生^[22]。袁明明等^[23]提出,原发性肝细胞癌中 TLR3 表达与癌细胞凋亡及血管生成有关。故笔者推测 TLR3 表达与宫颈癌 MVD 及预后有关,因而分析宫颈癌组织中 TLR3 与 MVD、预后的关系,结果显示 TLR3 与 MVD 呈负相关,且与预后影响因素有关,提示宫颈癌组织 TLR 低表达可促进肿瘤微血管生成;且宫颈癌组织 TLR3 低表达者生存率低于高表达者,可能 TLR3 低表达使机体免疫应答无法激活,造成免疫逃逸,致 HPV 持续性损伤加剧,最终导致不良预后。

综上所述,宫颈癌组织中 AEG-1 表达与肿瘤 MVD 呈正相关,TLR3 表达与 MVD 呈负相关,二者均可能参与肿瘤侵袭、转移过程,或可作为评价宫颈癌预后的重要指标。

参考文献

[1] Chang C, Chen J, Huang C, et al. Time-dependent squamous cell

- carcinoma antigen in prediction of relapse and death of patients with cervical cancer[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(1): 38-42.
- [2] 王祝荣, 于克, 杨霞, 等. 紫杉醇联合卡铂治疗宫颈癌的临床效果及与宫颈癌组织 MLVD 及 MVD 的关系[J]. 癌症进展, 2019, 17(3): 351-353.
- [3] Perez CM, Gonzalezbarrios D, Ramoscartagena JM, et al. Association of body mass index with adherence to cervical cancer screening recommendations in hispanic women[J]. J Low Genit Tract Dis, 2020, 24(1): 14-20.
- [4] 何玉春, 李慧敏, 李邱静, 等. 经阴道彩色多普勒超声病灶内微血管与早期宫颈癌预后发展的关系[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(2): 335-338.
- [5] 肖建国, 宋青, 黎檀实, 等. 脓毒症细菌内毒素诱导血管内皮细胞损伤与 Toll 样受体和钙信号的相关性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(2): 150-155.
- [6] 胡悦. TLR3、7 配体增强 PRRS 灭活疫苗免疫应答及 PRRSV 感染 MoDCs 的蛋白质组学研究[D]. 泰安: 山东农业大学, 2016.
- [7] Kang DC, Su ZZ, Sarkar D, et al. Cloning and characterization of HIV-1-inducible astrocyte elevated gene-1, AEG-1[J]. Gene, 2005, 353(1): 8-15.
- [8] Emdad L, Sarkar D, Su ZZ, et al. Activation of the nuclear factor κ B pathway by astrocyte elevated gene-1: implications for tumor progression and metastasis[J]. Cancer Res, 2006, 66(3): 1509-1516.
- [9] 李晓波, 徐芳. 姜黄素通过影响 NF- κ B 信号通路促进肺癌细胞的放射敏感性[J]. 重庆医学, 2017, 46(6): 749-751, 754.
- [10] 马诗影. 子宫内膜癌患者 NF- κ B 信号通路相关蛋白的表达与疾病严重程度的关系分析[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(7): 1057-1060.
- [11] Yuan M, Zhao ST, Chen R, et al. MicroRNA-138 inhibits tumor growth and enhances chemosensitivity in human cervical cancer by targeting H2AX[J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1): 630-638.
- [12] 杨翠. DHA 对宫颈癌细胞株凋亡和侵袭转移的影响[D]. 广州: 南方医科大学, 2016.
- [13] 陈可心, 李琛, 秦誉, 等. 星形细胞上调基因 1 (AEG-1) 介导肿瘤耐药的研究进展[J]. 实用肿瘤学杂志, 2014, 28(5): 447-450.
- [14] 陈建翠, 姜琦. 下调 IRAK1 基因调控 NF- κ B 信号通路抑制宫颈癌细胞生长的机制研究[J]. 免疫学杂志, 2019, 35(7): 587-592.
- [15] 朱明玥, 陈帆, 王新玲. 核转录因子 NF- κ B 在人子宫颈癌细胞株 Siha, CaSki 中的表达及意义[J]. 世界临床医学, 2016, 10(19): 2-3.
- [16] Sarkar D, Park ES, Emdad L, et al. Molecular basis of nuclear factor- κ B activation by astrocyte elevated gene-1 [J]. Cancer Res, 2008, 68(5): 1478-1484.
- [17] 毛英, 白海霞, 畅颖, 等. 慢病毒介导星形胶质细胞活化基因-1 沉默对葡萄膜黑色素瘤生物学行为的影响[J]. 中华实验眼科杂志, 2018, 36(10): 748-755.
- [18] 毕秋英, 张栋, 瞿全新. 调节 TLR3/PI3K 信号转导通路抑制宫颈癌细胞生长的体外研究[J]. 现代妇产科进展, 2012, 21(1): 31-34, 39.
- [19] 郭琪琼, 史伟峰, 许小朋. 宫颈癌患者血清 Th17 细胞和妇女 HPV 感染的关系[J]. 中国临床研究, 2017, 030(12): 1685-1687.
- [20] 余杨, 付艳丽, 邹晶晶, 等. HR-HPV 载量联合细胞免疫指标预测宫颈癌变进程[J]. 中国热带医学, 2018, 18(3): 212-216.
- [21] 谢伟. IL-1 β 、TLR3、NF- κ B 在宫颈癌及宫颈上皮内瘤变中的表达及相关性研究[J]. 陕西医学杂志, 2018, 47(2): 150-152.
- [22] 张倩, 张淑兰. TLR3、NF- κ B 和 IL-1 β 在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中的表达及意义[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(9): 646-650.
- [23] 袁明明, 任晓燕, 谢慧君, 等. Toll 样受体 3 在原发性肝细胞癌中的表达及其与细胞凋亡、血管生成的相关性[J]. 江苏医药, 2018, 44(3): 256-259, 封 3.

收稿日期: 2020-01-09 修回日期: 2020-03-02 编辑: 王娜娜

· 更正 ·

对“奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥在晚期胃癌中的近期疗效比较”一文的更正说明

《中国临床研究》2020 年 6 月第 33 卷第 6 期第 815~817、821 页刊登的“奥沙利铂联合卡培他滨或替吉奥在晚期胃癌中的近期疗效比较”(作者: 朱凌燕, 王秀明, 李超群)一文, 因作者投稿时计算错误, 应作者要求现将 816 页 1.1 一般资料中“平均年龄 65.27 岁”更正为“平均年龄 65.92 岁”。

特此更正并说明

本刊编辑部