

· 肺癌专题研究 ·

非小细胞肺癌组织中肽基精氨酸脱亚胺酶4、鸟苷酸结合蛋白1表达与患者临床病理特征的关系研究

扫描二维码
查看原文宋炜¹, 王佳¹, 王飞娟², 马军伟¹

【摘要】 目的 探讨非小细胞肺癌组织中肽基精氨酸脱亚胺酶4 (PADI4)、鸟苷酸结合蛋白1 (GBP1) 表达与患者临床病理特征的关系。方法 选取2015年1月至2018年1月延安大学附属医院收治的非小细胞肺癌患者119例。取所有患者非小细胞肺癌组织、癌旁组织进行研究, 比较PADI4与GBP1在非小细胞肺癌患者不同组织中的表达情况, 分析非小细胞肺癌组织中PADI4、GBP1表达与患者临床病理特征的关系及PADI4与GBP1在非小细胞肺癌组织中表达的相关性。结果 非小细胞肺癌组织中PADI4、GBP1阳性率高于癌旁组织 ($P < 0.05$)。鳞癌患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率高于腺癌患者, 有吸烟史患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率高于无吸烟史患者, 高分化及中分化患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率分别高于低分化患者, 无淋巴结转移患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率高于有淋巴结转移患者, II期及III期患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率分别高于I期患者及IV期患者 ($P < 0.05$)。腺癌患者非小细胞肺癌组织中GBP1阳性率高于鳞癌患者, 有吸烟史患者非小细胞肺癌组织中GBP1阳性率高于无吸烟史患者, 中分化患者非小细胞肺癌组织中GBP1阳性率高于高分化及低分化患者 ($P < 0.05$)。非小细胞肺癌组织中PADI4与GBP1的表达有相关性 ($\chi^2 = 5.227, P = 0.022$)。结论 非小细胞肺癌组织中PADI4、GBP1表达与患者病理类型、吸烟史、肿瘤分化程度有关, 此外非小细胞肺癌组织中PADI4表达与患者淋巴结转移情况、TNM分期有关, 提示PADI4与GBP1在非小细胞肺癌筛查、诊断、预后以及治疗指导方面均有一定意义。

【关键词】 癌, 非小细胞肺; 肽基精氨酸脱亚胺酶4; 鸟苷酸结合蛋白1; 临床病理特征

【中图分类号】 R 730.26 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2022.00.248

宋炜, 王佳, 王飞娟, 等. 非小细胞肺癌组织中肽基精氨酸脱亚胺酶4、鸟苷酸结合蛋白1表达与患者临床病理特征的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2022, 30 (10): 47-50. [www.syxnf.net]

SONG W, WANG J, WANG F Y, et al. Relationship between expression of peptidylarginine deiminase 4 and guanylate-binding protein 1 in non-small cell lung cancer tissues and clinicopathological characteristics of patients [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2022, 30 (10): 47-50.

Relationship between Expression of Peptidylarginine Deiminase 4 and Guanylate-binding Protein 1 in Non-Small Cell Lung Cancer Tissues and Clinicopathological Characteristics of Patients SONG Wei¹, WANG Jia¹, WANG Feijuan², MA Junwei¹

1. Department of Oncology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an 716000, China

2. Shaanxi Institute of International Trade & Commerce, Xi'an 712046, China

Corresponding author: MA Junwei, E-mail: 531063113@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of peptidylarginine deiminase 4 (PADI4) and guanylate-binding protein 1 (GBP1) in non-small cell lung cancer tissues and clinicopathological characteristics of patients. **Methods**

A total of 119 patients with non-small cell lung cancer who were admitted to Yan'an University Affiliated Hospital from January 2015 to January 2018 were selected. The non-small cell lung cancer tissue and adjacent tissue of all patients were taken for research. The expression of PADI4 and GBP1 in different tissues of patients with non-small cell lung cancer were compared. The relationship between PADI4, GBP1 expression in non-small cell lung cancer tissues and clinicopathological characteristics of patients, and the correlation of PADI4 and GBP1 expression in non-small cell lung cancer tissues were analyzed. **Results** The positive rates of PADI4 and GBP1 in non-small cell lung cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($P < 0.05$). The positive rate of PADI4 in non-small cell lung cancer tissues of patients with squamous cell carcinoma was higher than that of patients with adenocarcinoma, the positive rate of PADI4 in non-small cell lung cancer patients with smoking history was higher than that in patients without smoking history, the positive

基金项目: 陕西省教育厅专项科研计划项目 (16JK2031)

1.716000陕西省延安市, 延安大学附属医院肿瘤科一病区 2.712046陕西省西安市, 陕西国际商贸学院

通信作者: 马军伟, E-mail: 531063113@qq.com

rates of PADI4 in non-small cell lung cancer of well-differentiated and moderately differentiated patients were higher than those of poorly differentiated patients, respectively, the positive rate of PADI4 in non-small cell lung cancer of patients without lymph node metastasis was higher than that of patients with lymph node metastasis, the positive rates of PADI4 in non-small cell lung cancer of stage II and III patients were higher than those of stage I and IV patients, respectively ($P < 0.05$). The positive rate of GBP1 in non-small cell lung cancer tissues of patients with adenocarcinoma was higher than that of patients with squamous cell carcinoma, the positive rate of GBP1 in non-small cell lung cancer tissues of patients with smoking history was higher than that of patients without smoking history, and the positive rate of GBP1 in non-small cell lung cancer tissues of moderately differentiated patients was higher than that of well-differentiated and poorly differentiated patients ($P < 0.05$). There was a correlation between the expressions of PADI4 and GBP1 in non-small cell lung cancer tissues ($\chi^2=5.227, P=0.022$). **Conclusion** The expressions of PADI4 and GBP1 in non-small cell lung cancer tissue are related to tissue differentiation degree. In addition, the expression of PADI4 in non-small cell lung cancer tissue is related to lymph node metastasis and TNM stage of patients, suggesting that PADI4 and GBP1 have certain significance in the screening, diagnosis, prognosis and treatment guidance of non-small cell lung cancer.

【Key words】 Carcinoma, non-small cell lung; Peptidylarginine deiminase 4; Guanylate-binding protein 1; Clinicopathological characteristics

肽基精氨酸脱亚胺酶4 (peptidylarginine deiminase 4, PADI4) 是一种翻译后修饰酶, 可在钙离子存在的条件下将精氨酸残基转化为瓜氨酸残基, 瓜氨酸化后的蛋白质分子构象常发生改变, 从而导致其生化活性改变。PADI4在类风湿关节炎 (rheumatoid arthritis, RA) 患者血清中含量明显升高, 患者机体产生抗PADI4抗体, 且PADI4瓜氨酸化多种蛋白质可引起机体自身的免疫反应, 从而参与RA的发生与发展。近年来其他研究表明, PADI4也参与了肿瘤、溃疡性结肠炎、多发性硬化症的发病^[1-2]。目前已知鸟苷酸结合蛋白1 (guanylate-binding protein 1, GBP1) 在乳腺癌、结直肠癌等肿瘤中具有抗肿瘤作用, 其主要介导干扰素 (interferon, IFN) 的通路激活, 从而促使数量众多的IFN诱导基因表达, 广泛参与抗肿瘤以及抗病原微生物等过程^[3]。GBP1可对蛋白质进行翻译、修饰, 并且已经被证实在胃癌、卵巢癌、肝癌中特异性表达, 可参与肿瘤发生、发展过程^[3-4]。但GBP1是否对非小细胞肺癌的发病有影响尚不明确。本研究旨在探究非小细胞肺癌组织中PADI4、GBP1表达与患者临床病理特征的关系, 以期为临床针对PADI4及GBP1进行靶向治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月至2018年1月延安大学附属医院收治的非小细胞肺癌患者119例。其中男76例, 女43例; 年龄41~61岁, 平均为 (55.2 ± 4.4) 岁; 病理类型: 鳞癌50例, 腺癌69例; 肿瘤分化程度: 高分化31例, 中分化61例, 低分化27例; 有淋巴结转移52例, 无淋巴结转移67例; TNM分期: I期27例, II期41例, III期37例, IV期14例。本研究经延安大学附属医院伦理委员会批准 (201403), 所有患者签署知情同意书。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准: (1) 符合非小细胞肺癌相关诊断标准^[4]; (2) 经细胞学、组织学检查确诊者; (3) 临床资料完整者。排除标准: (1) 伴有活动性感染及中枢神经系统转移者; (2) 术前进行全身化疗、局部放射治疗等其他抗肿瘤治疗者。

1.3 研究方法 选取两位经验丰富的检验科医生作为操作者。取所有患者非小细胞肺癌组织、癌旁组织进行研究, 具

体操作如下: (1) 将组织采用甲醛溶液固定、干燥、脱蜡水化、切片后放入含有抗原修复液的大烧杯中进行抗原修复。(2) 取出切片, 甩掉并擦干切片上组织周围的液体, 滴加非特异性染色阻断剂A液 (常用3% H₂O₂), 避光孵育10~15 min, 灭活内源性过氧化物酶, 然后用磷酸盐缓冲液清洗3次, 5 min/次; 滴加非特异性染色阻断剂B液50~100 μl (PADI4抗体与GBP1抗体均以1:100稀释), 充分覆盖标本, 置于湿盒内, 室温孵育1 h, 然后采用磷酸盐缓冲液清洗3次, 5 min/次; 以未经免疫的兔免疫球蛋白G (immunoglobulin G, IgG) 代替PADI4作为阴性对照; 滴加50~100 μl的二抗液 (EnVision/HRP二抗), 湿盒内室温孵育15~30 min, 然后采用磷酸盐缓冲液清洗3次, 5 min/次; 滴加新鲜配制的DAB显色液, 镜下控制显色时间并以自来水终止显色反应。将已知的宫颈鳞癌组织PADI4及GBP1阳性切片作为阳性对照, 磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照。每批染色在相同实验条件下设阳性对照及阴性对照。PADI4、GBP1阳性表达均定位于细胞质。染色强度分为无染色 (0分)、染色淡黄 (1分)、染色黄 (2分)、染色棕黄 (3分)。阳性细胞百分比分为阴性 (0分)、≤10% (1分)、>10%且≤50% (2分)、>50%且≤80% (3分)、>80% (4分)。计算染色强度与阳性细胞百分比之积, 以0~4分为阴性, 5~12分为阳性。

1.4 统计学方法 采用SPSS 21.0统计学软件进行数据分析。计数资料以相对数表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PADI4与GBP1在非小细胞肺癌患者不同组织中的表达情况 非小细胞肺癌组织中PADI4、GBP1阳性率高于癌旁组织, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表1。

2.2 非小细胞肺癌组织中PADI4、GBP1表达与患者临床病理特征的关系 不同性别患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 鳞癌患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率高于腺癌患者, 有吸烟史患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率高于无吸烟史患者, 高分化及中分化患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率分别高于低分

化患者,无淋巴结转移患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率高于有淋巴结转移患者,Ⅱ期及Ⅲ期患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率分别高于Ⅰ期及Ⅳ期患者,差异有统计学意义($P<0.05$)。不同性别、淋巴结转移情况、TNM分期患者非小细胞肺癌组织中GBP1阳性率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);腺癌患者非小细胞肺癌组织中GBP1阳性率高于鳞癌患者,有吸烟史患者非小细胞肺癌组织中GBP1阳性率高于无吸烟史患者,中分化患者非小细胞肺癌组织中GBP1阳性率高于高分化及低分化患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表2。

表1 PADI4与GBP1在非小细胞肺癌患者不同组织中的表达情况比较[n(%)]

Table 1 Comparison of expressions of PADI4 and GBP1 in different tissues of patients with non-small cell lung cancer

类别	例数	PADI4阳性	GBP1阳性
非小细胞肺癌组织	119	78 (65.5)	80 (67.2)
癌旁组织	119	41 (34.4)	39 (32.8)
χ^2 值		23.008	28.252
P值		<0.001	<0.001

注: PADI4=肽基精氨酸脱亚胺酶4, GBP1=鸟苷酸结合蛋白1

2.3 PADI4与GBP1在非小细胞肺癌组织中表达的相关性 非小细胞肺癌组织中PADI4与GBP1的表达有相关性($\chi^2=5.227, P=0.022$),见表3。

3 讨论

随着临床医疗水平提高,早中期非小细胞肺癌的治疗手段逐渐丰富,其中手术切除为首选治疗方法,但是手术切除具有病灶清除不彻底、术后复发率高的缺点,且患者预后较差,如何利用新型肺癌相关生物标志物进行靶向治疗,降低术后复发率是临床重点关注的课题^[5-7]。PADI4在肺癌及食管癌等恶性肿瘤中特异性表^[8],探究其在肺癌中的作用机制对肺癌治疗靶点研究有着重要意义。鸟苷酸结合蛋白家族属于干扰素诱导的鸟苷三磷酸酶超家族,是一种重要的干扰素刺激基因,其在调控细胞增殖和抵抗病原体感染方面具有重要作用^[9]。

3.1 PADI4在非小细胞肺癌组织中表达的意义 NG等^[9]研究表明,瓜氨酸化后的细胞角蛋白可有效阻断细胞凋亡的机制,主要是其不易被含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶降解,可促进肿瘤细胞不断增殖,并减少肿瘤细胞凋亡,此外在角蛋白8、18、19被瓜氨酸化的过程中抗凝血酶明显升高,导致与凝血酶活性密切相关的致病机制被触发,这是PADI4促使肿瘤细胞恶性增殖的重要机制。国外研究表明,PADI4主要通过p53蛋白相互拮抗而发挥调节肿瘤细胞凋亡及细胞周期的作用,在针对p53靶基因启动子的研究过程中,发现高表达的PADI4可有效对抗p53杀伤肿瘤细胞的作用,其通过将组织蛋白H3甲基化位点精氨酸转变为对肿瘤细胞有利的瓜氨酸而发挥阻断甲基化作用^[10-11]。本研究结果显示,非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率高于癌旁组织,鳞癌患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率高于腺癌患者,有吸烟史患者非小细胞肺癌

表2 非小细胞肺癌组织中PADI4、GBP1表达与患者临床病理特征的关系[n(%)]

Table 2 Relationship between PADI4, GBP1 expression in non-small lung cancer tissues and clinicopathological characteristics of patients

项目	例数	PADI4		GBP1	
		阳性	χ^2 值 P值	阳性	χ^2 值 P值
性别			1.278 0.258		2.769 0.096
男	76	47 (61.8)		47 (61.8)	
女	43	31 (72.1)		33 (76.7)	
病理类型			19.251 <0.001		11.615 <0.001
鳞癌	50	44 (88.0)		25 (50.0)	
腺癌	69	34 (49.3)		55 (84.6)	
吸烟史			10.124 0.002		7.587 <0.001
有	70	54 (77.1)		54 (77.1)	
无	49	24 (49.0)		26 (53.1)	
肿瘤分化程度			25.204 <0.001		21.210 <0.001
高分化	31	26 (83.9)		12 (38.7)	
中分化	61	45 (73.8)		52 (85.2) ^a	
低分化	27	7 (25.9) ^{ab}		16 (59.3) ^b	
淋巴结转移			22.086 <0.001		1.356 0.244
有	52	22 (42.3)		32 (61.5)	
无	67	56 (83.6)		48 (71.6)	
TNM分期			10.564 0.014		2.234 0.525
Ⅰ期	27	13 (48.1)		16 (59.3)	
Ⅱ期	41	30 (73.2) ^c		31 (75.6)	
Ⅲ期	37	29 (78.4) ^c		24 (64.9)	
Ⅳ期	14	6/14 ^{de}		9/14	

注: ^a表示与高分化比较, $P<0.05$; ^b表示与中分化比较, $P<0.05$; ^c表示与Ⅰ期比较, $P<0.05$; ^d表示与Ⅱ期比较, $P<0.05$; ^e表示与Ⅲ期比较, $P<0.05$

表3 PADI4与GBP1在非小细胞肺癌组织中表达的相关性(例)

Table 3 Correlation of PADI4 and GBP1 expression in non-small cell lung cancer tissues

PADI4	GBP1		合计
	阳性	阴性	
阳性	54	24	78
阴性	26	15	41
合计	80	39	119

组织中PADI4阳性率高于无吸烟史患者,高分化及中分化患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率分别高于低分化患者,无淋巴结转移患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率高于有淋巴结转移患者,Ⅱ期及Ⅲ期患者非小细胞肺癌组织中PADI4阳性率分别高于Ⅰ期及Ⅳ期患者。这证实了PADI4表达水平与吸烟史有关,与肿瘤细胞增殖调控以及肿瘤发生的关系密切,说明PADI4在鳞癌的发生发展过程中发挥了重要作用,并且很有可能作为一种判断癌组织分型、分化程度、有无淋巴结转移及TNM分期的指标。同时,患者肿瘤的恶性程度越高,非小细胞肺癌组织中PADI4表达亦越高,提示PADI4可能与非小细胞肺癌患者的临床预后有关。

3.2 GBP1在非小细胞肺癌组织中表达的意义 研究表明, GBP1表达可能与宫颈癌患者肌层浸润及淋巴结转移有关, 其在高、中分化患者和临床早期患者中均出现大量表达^[12-13]。LI等^[14]研究表明, 多数内皮细胞中的炎症因子可诱导GBP1大量表达, GBP1通过诱导内皮细胞衰老、凋亡及抑制其增殖、侵袭、转移等诸多作用, 从而抑制炎症反应和乳腺癌血管形成。GBP1在内皮细胞中的作用与其抗肿瘤作用密切相关。首先从GBP1生物活性的相关研究中可以得出其在内皮细胞生长、分化等多个生理学效应中发挥了重要作用^[15], 有关研究表明, 通常情况下无法检测到GBP1的具体表达情况, 但其在细胞迁移、生长过程中有重要作用, 可以在皮肤受到炎症刺激时大量表达, 尤其在有害药物刺激下可提高自身活性, 并利用过度表达来缓解刺激造成的生理损伤^[8, 16-17]。本研究结果显示, 腺癌患者非小细胞肺癌组织中GBP1阳性率高于鳞癌患者。说明GBP1在腺癌的发生发展过程中发挥重要作用, 并且很有可能作为一种判断癌组织分型的指标。本研究结果显示, 有吸烟史患者非小细胞肺癌组织中GBP1阳性率高于无吸烟史患者, 中分化患者非小细胞肺癌组织中GBP1阳性率高于高分化及低分化患者, 这证实了GBP1表达水平与肿瘤细胞增殖调控以及肿瘤发生的关系密切, 提示GBP1与吸烟史有关, 且可抑制肿瘤细胞转移、降低致死率。

综上所述, 非小细胞肺癌组织中PADI4、GBP1表达与患者病理类型、吸烟史、肿瘤分化程度有关; 此外, 非小细胞肺癌组织中PADI4表达与患者淋巴结转移、TNM分期有关, 提示PADI4与GBP1在非小细胞肺癌筛查、诊断、预后及治疗指导方面均有一定意义。但本研究为小样本量、单中心研究, 未来需要大样本量、多中心研究进一步证实本研究结论。

作者贡献: 宋炜、王佳、马军伟进行文章的构思与设计; 宋炜、马军伟进行研究的实施与可行性分析; 宋炜、王佳进行论文的撰写、修订, 统计学处理; 宋炜、王佳、王飞娟进行资料收集、整理; 马军伟负责文章的质量控制及审校, 对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

参考文献

[1] HU Y, LIAO Z Y, CHEN C, et al. Over-expressed microRNA-7 inhibits the growth of human lung cancer cells via suppressing CGGBP1 expression [J]. *Chin J Cell Mol Immunol*, 2014, 30 (2): 125-130.

[2] CHARLES E, HUNT K A, HARRIS C, et al. Small for gestational age and extremely low birth weight infant outcomes [J]. *J Perinat Med*, 2019, 47 (2): 247-251. DOI: 10.1515/jpm-2018-0295.

[3] TUL N, LASIC M, BRICELJ K, et al. Outcome of small for gestational age preterm singletons: a population-based cohort study [J]. *J Perinat Med*, 2016, 44 (8): 941-944. DOI: 10.1515/jpm-2015-0321.

[4] 李冰. 非小细胞肺癌的综合诊治策略——NCCN肿瘤学临床实践指南(2006第二版)评析 [J]. *医学与哲学*, 2007, 28 (14): 66-67, 69. DOI: 10.3760/j.issn:0253-3766.2007.10.021

[5] 中国医师协会肿瘤医师分会, 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会. 中国表皮生长因子受体基因突变和间变淋巴瘤激酶融合基因阳性非小细胞肺癌诊断治疗指南(2013版) [J]. *中华肿瘤杂志*, 2013, 35 (6): 478-480. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3766.2013.06.017.

[6] 杨龙海, 叶波, 魏星, 等. 最新国际肺癌TNM分期标准(第8版)修订稿解读 [J]. *中国医刊*, 2016, 51 (9): 22-25. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1070.2016.09.006.

[7] RAY J G, PARK A L, FELL D B. Mortality in infants affected by preterm birth and severe small-for-gestational age birth weight [J]. *Pediatrics*, 2017, 140 (6): e20171881. DOI: 10.1542/peds.2017-1881.

[8] GUPTA S, GOOD R A. 人类原发性免疫缺陷病和淋巴增殖性疾病中淋巴细胞亚群的标志 [J]. *国外医学输血及血液学分册*, 1981, 4 (4): 234-240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-1013.1981.04.112.

[9] NG S M, PINTUS D, TURNER M A. Extreme premature small for gestational age infants have appropriate catch-up growth at term equivalence compared with extreme premature appropriate for gestational age infants [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2019, 11 (1): 104-108. DOI: 10.4274/jcrp.0162.

[10] HWANG I T. Long-term care, from neonatal period to adulthood, of children born small for gestational age [J]. *Clin Pediatr Endocrinol*, 2019, 28 (4): 97-103. DOI: 10.1297/cpe.28.97.

[11] GUELLEC I, LAPILLONNE A, RENOLLEAU S, et al. Neurologic outcomes at school age in very preterm infants born with severe or mild growth restriction [J]. *Pediatrics*, 2011, 127 (4): e883-891. DOI: 10.1542/peds.2010-2442.

[12] KATO T, MANDAI T, IWATANI S, et al. Extremely preterm infants small for gestational age are at risk for motor impairment at 3 years corrected age [J]. *Brain Dev*, 2016, 38 (2): 188-195. DOI: 10.1016/j.braindev.2015.07.008.

[13] INCE S, KUTSCH M, SHYDLOVSKYI S, et al. The human guanylate-binding proteins hGBP-1 and hGBP-5 cycle between monomers and dimers only [J]. *FEBS J*, 2017, 284 (14): 2284-2301. DOI: 10.1111/febs.14126.

[14] LI L, MA G, JING C, et al. Guanylate-binding protein 1 (GBP1) promotes lymph node metastasis in human esophageal squamous cell carcinoma [J]. *Discov Med*, 2015, 20 (112): 369-378.

[15] 张娜. GBP1在宫颈癌中的表达及相关机制的研究 [D]. 济南: 山东大学, 2016.

[16] 李丰环, 康丽君. 非小细胞肺癌组织中PDHA1、GBP1的表达及临床意义 [J]. *中国医药导报*, 2021, 18 (26): 107-110.

[17] 高艳, 王鹏, 康晓静. 卡波西肉瘤治疗研究新进展 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2021; e20210303. DOI: 10.35541/cjd.20210303.

(收稿日期: 2022-05-21; 修回日期: 2022-07-06)

(本文编辑: 张浩)