

• 论 著 •

PLAC8 在子宫内膜癌中的表达及其调控癌细胞增殖和凋亡的机制*

代永娟,高 燕,杨 建
成都医学院第三附属医院/成都市郫都区人民医院肿瘤血液科,四川成都 611730

摘 要:**目的** 探讨胎盘特异性蛋白 8(PLAC8)在子宫内膜癌中的表达及其调控癌细胞凋亡的机制。**方法** 采用免疫组织化学法检测 PLAC8 在子宫内膜癌组织中的表达水平,分析 PLAC8 表达与患者临床病理参数、患者生存时间的关系。构建敲低 PLAC8 表达的 Ishikawa 细胞株,采用 MTT 试验检测细胞增殖能力,流式细胞仪检测细胞凋亡情况,Western-blot 检测细胞中 AKT、pAKT、mTOR 和 pmTOR 蛋白的表达。**结果** 与正常子宫内膜组织比较,PLAC8 在子宫内膜癌组织中的表达明显上调($P<0.05$)。PLAC8 高表达与肿瘤级别高、国际妇产科协会(FIGO)分期为Ⅲ~Ⅳ期和 Ki67 增殖指数 >50 相关,PLAC8 高表达的患者比 PLAC8 低表达患者生存时间要短($P<0.05$)。敲低 PLAC8 表达能明显抑制细胞增殖、促进细胞凋亡、抑制 pAKT 和 pmTOR 蛋白的表达($P<0.05$)。**结论** 子宫内膜癌中 PLAC8 呈高表达,敲低 PLAC8 表达能促进癌细胞的凋亡,其机制可能是通过调控 AKT/mTOR 信号通路起作用。

关键词:子宫内膜癌; 胎盘特异性蛋白 8; 增殖; 凋亡; AKT/mTOR 信号通路

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2022.06.005 **中图法分类号:**R737.33

文章编号:1673-4130(2022)06-0659-05 **文献标志码:**A

Expression of PLAC8 in endometrial carcinoma and its mechanism of regulating
cancer cell proliferation and apoptosis*
DAI Yongjuan,GAO Yan,YANG Jian

Department of Oncology Hematology,Third Affiliated Hospital of Chengdu Medical College/
Pidu District People's Hospital of Chengdu,Chengdu,Sichuan 611730,China

Abstract:**Objective** To investigate the expression of placenta specific 8 (PLAC8) in endometrial cancer and its mechanism of regulating cancer cell apoptosis.**Methods** Immunohistochemistry was used to detect the expression level of PLAC8 in endometrial cancer tissues and the relationship between the expression of PLAC8 and the patients' clinicopathological parameters and patients' survival time was analyzed. The Ishikawa cell line that knocked down the expression of PLAC8 was constructed,the cell proliferation ability was detected by MTT experiment,apoptosis was detected by flow cytometry,and the expression of AKT,pAKT,mTOR and pmTOR protein in the cells was detected by Western-blot.**Results** Compared with adjacent tissues,the expression of PLAC8 in endometrial cancer tissues was significantly up-regulated ($P<0.05$). High expression of PLAC8 was positively correlated with high tumor grade,FIGO stage Ⅲ—Ⅳ and Ki67 proliferation index >50 . Patients with high expression of PLAC8 had a shorter survival time than patients with low expression of PLAC8 ($P<0.05$). Decreasing the expression of PLAC8 could significantly inhibit cell proliferation,promote cell apoptosis,and inhibit the expression of pAKT and pmTOR protein ($P<0.05$).**Conclusion** PLAC8 is highly expressed in endometrial cancer. Decreasing the expression of PLAC8 can promote the apoptosis of cancer cells. The mechanism is to regulate the AKT/mTOR signaling pathway.

Key words:endometrial carcinoma; placenta specific 8; proliferation; apoptosis; AKT/mTOR signaling pathway

胎盘特异性蛋白 8(PLAC8)也称为 onzin,在骨髓细胞、淋巴细胞和肺、肠的上皮细胞等各种类型细胞中表达^[1]。PLAC8 在正常组织稳态中发挥重要作用,研究显示其表达异常导致多种疾病和人类肿瘤的

* 基金项目:四川省卫生健康科研课题普及项目(19PJ181)。
作者简介:代永娟,女,主治医师,主要从事子宫内膜癌方面的研究。
本文引用格式:代永娟,高燕,杨建. PLAC8 在子宫内膜癌中的表达及其调控癌细胞增殖和凋亡的机制[J]. 国际检验医学杂志,2022,43(6):659-663.

发生、发展,PLAC8 在肺癌、乳腺癌和结直肠癌等常见恶性肿瘤中均发挥促癌作用,促进肿瘤细胞生长、侵袭和转移,抑制肿瘤细胞凋亡^[2-4]。然而,PLAC8 在子宫内膜癌进展中的确切功能和潜在机制仍不清楚。HUANG 等^[5]报道 PLAC8 与蛋白激酶 B (AKT)相互作用,激活 AKT/mTOR 信号通路促进鼻咽癌恶性进展。AKT/mTOR 信号通路在细胞生长、凋亡以及化疗耐药等生物过程中均具有重要作用,可作为药物干预的靶点^[6]。且 AKT/mTOR 信号通路在子宫内膜癌中也处于激活状态^[7],而 PLAC8 是否可以调控 AKT/mTOR 信号通路促进子宫内膜癌细胞增殖,抑制细胞凋亡尚不清楚。本研究旨在探讨 PLAC8 在子宫内膜癌恶性进展中发挥的重要作用,探讨 PLAC8 是否可以作为子宫内膜癌预后判断的生物标志物和治疗的潜在新分子靶点,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2015 年 3 月至 2016 年 9 月保存于本院病理科的子宫内膜癌石蜡包埋组织块 80 例,正常子宫内膜石蜡包埋组织块 36 例。患者均没有放疗或化疗史;组织标本的病理诊断由两名专门病理医师确认;临床病理、随访预后资料完整(患者术后 3 个月随访一次,随访 60 个月或者患者死亡时终止)。80 例子宫内膜癌患者中死亡 52 例,存活 28 例。所有研究对象均签订知情同意书。标本的使用得到了本院伦理委员会的批准。

1.2 试剂来源 细胞培养瓶及培养板购于美国 Corning 公司;子宫内膜癌细胞株 Ishikawa 购于中科院上海细胞库;胎牛血清、DMEM-F12 培养基购于美国 Gibco 公司;NC 短发夹 RNA (shRNA) 或 PLAC8 shRNA 购于上海吉玛基因技术有限公司;兔源 PLAC8 一抗、兔源 Ki67 一抗、兔源 AKT 一抗、鼠源 pAKT 一抗、兔源 mTOR 一抗、兔源 pmTOR 一抗、HRP 偶联的羊抗兔二抗、羊抗鼠二抗购于英国 Abcam 公司;MTS 试剂购于上海同仁化学技术有限公司;细胞凋亡检测试剂盒购于上海碧云天生物技术有限公司。

1.3 方法

1.3.1 免疫组织化学法(IHC) 4 μ m 石蜡切片经脱蜡和水化后,在抗原修复液中微波 1 min,浸入 3%过氧化氢中 10 min,阻断内源性过氧化物酶活性。磷酸盐缓冲液(PBS)洗 3 次后,用 3%牛血清蛋白封闭 15 min。将切片与抗兔 PLAC8 抗体在 4 $^{\circ}$ C 下孵育过夜、二抗室温孵育 1 h。PBS 洗 3 次后,加入显色液。苏木精复染后,分级乙醇中脱水,封片。染色测定结果由两名病理学专家独立评估和评分。PLAC8 染色强度评分标准如下:强,3 分;中等,2 分;弱,1 分;阴性,0 分。PLAC8 染色面积评分标准如下: $>75\%$,4 分; $>50\% \sim 75\%$,3 分; $>25\% \sim 50\%$,2 分; $>10\% \sim 25\%$,1 分; $\leq 10\%$,0 分。最终染色分数:染色强度分

数 $\times$ 染色面积分数。最终染色分数 ≥ 2 分定义为 PLAC8 高表达, <2 分定义为 PLAC8 低表达。Ki67 增殖指数按热点区域进行评价,即阳性肿瘤细胞数/总的肿瘤细胞数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 细胞培养、转染和分组 子宫内膜癌细胞株 Ishikawa 采用含有 10% 胎牛血清的 DMEM-F12 培养基培养,放置在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 、饱和湿度的培养箱内培养。Ishikawa 细胞呈对数生长期时,胰酶消化收集细胞,将细胞按 2×10^5 个/孔接种于 6 孔板内,分为 sh-NC 组、sh-PLAC8-1 组、sh-PLAC8-2 组。按照 Lip 2000 转染试剂说明书进行转染,取 5 μ g NC shRNA 或 PLAC8 shRNA-1、PLAC8 shRNA-2 分别与 1 mL 无血清 DMEM-F12 培养基混匀后室温孵育 5 min,5 μ L Lip 2000 与 1 mL 无血清 DMEM-F12 培养基混匀后室温孵育 5 min。NC shRNA 或 PLAC8 shRNA-1、PLAC8 shRNA-2 分别加入各组 Ishikawa 细胞中。转染 48 h 后,通过 Western-blot 检测沉默效率。

1.3.3 MTT 试验检测细胞增殖能力 细胞转染 48 h 后收集 sh-NC 组和 sh-PLAC8-1 组、sh-PLAC8-2 组细胞,将细胞调整至浓度为 1×10^4 个/毫升的单细胞悬液。向 96 孔板中加入 100 μ L 细胞悬液,每组设置 1、2、3、4 及 5 d 检测时间点,每个时间点设置 6 个复孔,放置在 37 $^{\circ}$ C、5% CO_2 、饱和湿度的培养箱内培养。于对应的检测点每孔加入 20 μ L MTS 试剂,继续孵育 2 h 后采用全波长扫描仪检测各样品在 490 nm 波长处的吸光度值(A 值)。

1.3.4 细胞凋亡检测 取处于对数生长期的细胞采用无 EDTA 的胰酶消化收集 sh-NC 组和 sh-PLAC8-1 组、sh-PLAC8-2 组细胞,PBS 洗 3 洗后,细胞沉淀采用 250 μ L 缓冲液重悬,并用尼龙网过滤。并加入 5 μ L FITC 和 10 μ L PI 染色液混匀后,于常温下避光孵育 10 min。通过流式细胞术检测各组细胞凋亡情况。

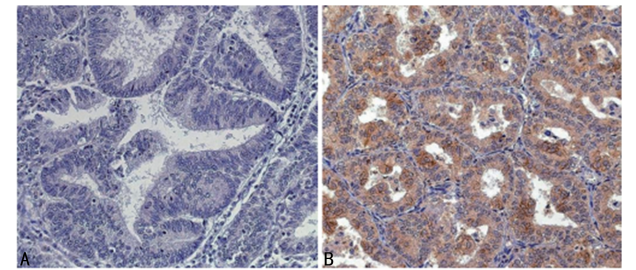
1.3.5 Western-blot 胰酶消化 sh-NC 组和 sh-PLAC8-1 组、sh-PLAC8-2 组细胞,加入 RIPA 裂解缓冲液和蛋白酶抑制剂混合物混匀,冰上裂解 30 min,裂解液在 4 $^{\circ}$ C 以 $12\,000 \times g$ 离心 15 min,获得蛋白裂解液。根据说明书,使用 BCA 蛋白质检测试剂盒测定蛋白质浓度,蛋白煮沸变性。等质量的蛋白质样品通过 10%聚丙烯酰胺凝胶电泳-SDS(PAGE-SDS)分离,并湿转将蛋白转移到硝酸纤维素滤膜(PVDF 膜)上。PVDF 膜在室温下与 5%脱脂奶粉孵育封闭 1 h。TBST 洗 3 次后,膜与 AKT、pAKT、mTOR 和 pmTOR 和 GAPDH 一抗稀释液 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜。TBST 洗 3 次后,PVDF 膜与 HRP 偶联的羊抗兔、羊抗鼠二抗室温孵育 2 h。使用 ChemiDocTM MP 成像系统可视化蛋白条带成像。

1.4 统计学处理 采用 SPSS20.0 统计软件进行分析。所有试验重复 3 次。使用 Graph Pad Prism 软件作图展示。计数资料采用百分数表示,组间比较采用

χ^2 检验。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用 LSD- t 检验。通过 Kaplan Meier 法绘制患者生存曲线,采用 Log-Rank 法进行检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 PLAC8 在子宫内膜癌组织中高表达 IHC 结果显示,80 例子宫内膜癌和 36 例正常子宫内膜中的 PLAC8 阳性表达率分别为 58.75%和 41.25%,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 1。



注:A为 PLAC8 在正常子宫内膜组织中的表达;B为 PLAC8 在子宫内膜癌组织中的表达。

图 1 PLAC8 在子宫内膜癌组织和正常子宫内膜组织中的表达($\times 100$)

2.2 PLAC8 表达与子宫内膜癌患者病理参数的关系 肿瘤级别高、国际妇产科协会(FIGO)分期为Ⅲ~Ⅳ期、Ki67 增殖指数 > 50 的子宫内膜癌中 PLAC8 阳性表达率明显增高($P < 0.05$)。发病年龄、是否绝经、肿瘤组织类型、肌层浸润深度和淋巴结是否转移等因素与 PLAC8 表达无关($P > 0.05$),见表 1。

表 1 子宫内膜癌患者组织中 PLAC8 表达情况与临床病理参数的关系[n(%)]				
临床病理参数	n	PLAC8 阳性	χ^2	P
年龄(岁)			2.522	0.112
≤ 50	26	12(46.15)		
> 50	54	35(64.81)		
绝经			3.103	0.078
是	48	32(66.67)		
否	32	15(46.87)		
肿瘤组织类型			0.240	0.624
腺癌	51	31(60.78)		
鳞癌	29	16(55.17)		
肿瘤级别			4.981	0.026
中低级别	49	24(48.98)		
高级别	31	23(74.19)		
肌层浸润深度			0.713	0.398
$\leq 1/2$	44	24(54.55)		
$> 1/2$	36	23(63.89)		
淋巴结转移情况			2.507	0.113
无	50	26(52.00)		
有	30	21(70.00)		

续表 1 子宫内膜癌患者组织中 PLAC8 表达情况与临床病理参数的关系[n(%)]				
临床病理参数	n	PLAC8 阳性	χ^2	P
FIGO 分期			5.811	0.016
I ~ II 期	48	23(47.92)		
III ~ IV 期	32	24(75.00)		
Ki67 增殖指数			4.521	0.033
≤ 50	42	20(47.62)		
> 50	38	27(71.05)		

2.3 PLAC8 表达与子宫内膜癌患者生存时间的关系 PLAC8 高表达患者中死亡 34 例,5 年生存率为 27.66%;PLAC8 低表达患者中死亡 18 例,5 年生存率为 45.45%。绘制患者生存曲线,经分析,高表达 PLAC8 的子宫内膜癌患者其生存时间短于低表达 PLAC8 者($\chi^2 = 5.082, P = 0.024$)。

2.4 PLAC8 shRNA 转染子宫内膜癌细胞的结果 在 sh-NC 组和 sh-PLAC8-1 组、sh-PLAC8-2 组子宫内膜癌细胞中 PLAC8 蛋白表达水平分别为 1.13 ± 0.14 和 0.30 ± 0.07 、 0.39 ± 0.04 。sh-PLAC8-1 组和 sh-PLAC8-2 组中的 PLAC8 蛋白表达水平明显低于 sh-NC 组($P < 0.001$),见图 2。

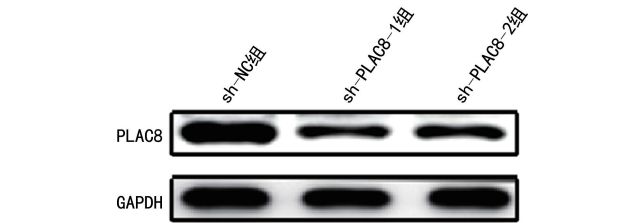
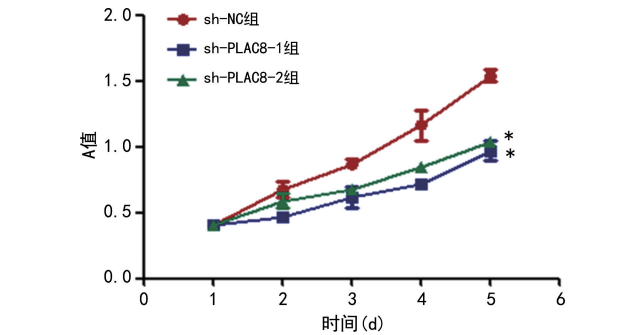


图 2 PLAC8 shRNA 转染成功的 Ishikawa 子宫内膜癌细胞

2.5 细胞增殖能力检测 第 5 天时,sh-PLAC8-1 和 sh-PLAC8-2 组中的细胞增殖数量明显低于 sh-NC 组中的细胞增殖数量,差异有统计学意义($P < 0.05$),见图 3。



注:与 sh-NC 组比较,* $P < 0.05$ 。

图 3 PLAC8 shRNA 转染 Ishikawa 子宫内膜癌细胞的生长曲线

2.6 细胞凋亡情况 sh-NC 组和 sh-PLAC8-1、sh-PLAC8-2 组子宫内膜癌细胞凋亡率分别为 $4.65\% \pm 1.62\%$ 和 $21.93\% \pm 5.98\%$ 、 $19.48\% \pm 3.57\%$ 。与

sh-NC 组相比,sh-PLAC8-1 和 sh-PLAC8-2 组子宫内膜癌细胞凋亡率显著增加($F=15.558, P=0.004$), 见图 4。

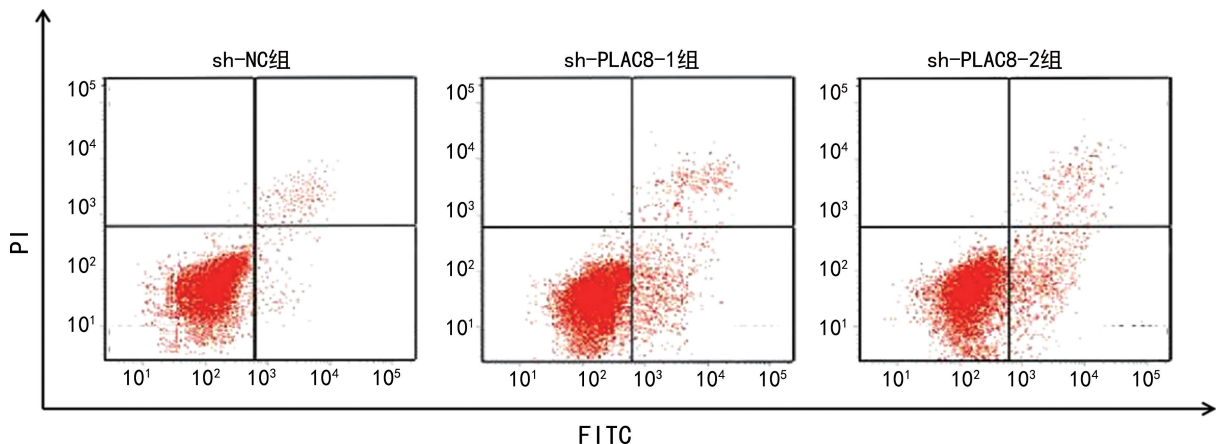


图 4 流式细胞术分析 PLAC8 shRNA 转染子宫内膜癌细胞的细胞凋亡情况($\times 100$)

2.7 AKT/mTOR 信号通路检测 sh-NC 组、sh-PLAC8-1 和 sh-PLAC8-2 组细胞中 AKT 和 mTOR 蛋白表达无明显变化。与 sh-NC 组比较,sh-PLAC8-1 和 sh-PLAC8-2 组细胞中 pAKT 和 pmTOR 蛋白表达明显降低($P<0.05$),见图 5。

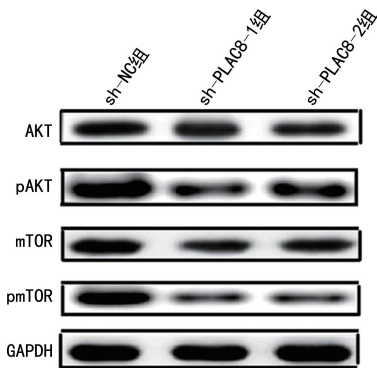


图 5 PLAC8 shRNA 转染癌细胞中 AKT、pAKT、mTOR 和 pmTOR 的表达水平

3 讨论

PLAC8 是一种相对分子质量为 12.5×10^3 的蛋白质,其分子结构从两栖动物到人类都高度保守,PLAC8 被证明参与调节代谢和免疫等各种细胞生理过程,以及细胞增殖、分化、凋亡、侵袭、转移、耐药性生成等肿瘤病理过程,其作用机制可能是通过调控 PI3k/AKT/NF- κ B、PI3K/AKT/GSK3 β 、TGF- β /SMAD 等信号途径发挥作用^[8-10]。子宫内膜癌的发病率和病死率逐年增加,严重威胁女性患者生命健康^[11]。大多数子宫内膜癌患者可选择的治疗手段疗效有限,预后较差^[12]。研究显示,任何组织学的 III B 期或 III C 期疾病以及 I A 期(伴有肌层浸润)、I B、II 或 III A 期浆液性或透明细胞癌是子宫内膜癌患者预后不良的因素^[13],但是子宫内膜癌的发病机制尚未完全阐明,因此,了解子宫内膜癌的发病机制对于探索子宫内膜癌的预防和治疗策略至关重要。PLAC8 在子宫内膜癌

中发挥的作用未知,研究 PLAC8 在子宫内膜癌中发挥的作用及作用机制,对于探索子宫内膜癌治疗的分子靶点具有重要意义。

本研究采用 IHC 检测发现 PLAC8 蛋白在子宫内膜癌组织中表达上调,说明 PLAC8 在子宫内膜癌中的表达异常,提示 PLAC8 在子宫内膜癌的发病过程中可能发挥重要作用,考虑为候选癌基因。同时本研究发现,PLAC8 高表达与患者肿瘤级别高、FIGO 分期 III~IV 期和 Ki67 增殖指数 >50 相关,且 PLAC8 高表达的子宫内膜癌患者预后较差,说明 PLAC8 与子宫内膜癌恶性进展密切相关,是子宫内膜癌预后不良的分子标志物,提示 PLAC8 在子宫内膜癌中发挥重要的生物学功能,相关研究也显示,肺癌和乳腺癌组织中 PLAC8 表达升高,并且 PLAC8 高表达与肺癌患者肿瘤大小、组织学分级和淋巴结转移及 TNM 分期呈正相关,高表达 PLAC8 的肺癌患者预后较差^[2-3]。研究显示,PLAC8 过表达在体外和体内促进乳腺癌细胞增殖和迁移并抑制细胞凋亡^[3],敲低 PLAC8 的表达导致胰腺神经内分泌肿瘤细胞的增殖和活力降低^[14]。本研究采用 shRNA 干扰 PLAC8 的表达,采用 MTS 和细胞凋亡试验检测 PLAC8 是否在细胞水平影响子宫内膜癌的增殖和凋亡能力,结果显示敲低 PLAC8 的表达在体外显著抑制子宫内膜癌细胞的增殖,促进肿瘤细胞凋亡的发生,表明 PLAC8 在子宫内膜癌中发挥促癌基因作用,提示 PLAC8 是子宫内膜癌进展中的重要分子。

PLAC8 在子宫内膜癌中的作用机制仍需进一步探讨,细胞凋亡是程序性细胞死亡的主要机制,机体通过不同的机制维持正常生理和细胞稳态。在肿瘤细胞中,细胞凋亡受到抑制,细胞恶性增殖失控,从而导致肿瘤的恶性进展^[15]。PLAC8 可通过调控不同的信号通路促进不同的肿瘤恶性表型,既往研究显示,PLAC8 通过调控 PI3k/AKT/NF- κ B 信号通路抑制乳腺癌细胞凋

亡^[3]。PLAC8 通过抑制 PI3K/AKT/GSK3 β 信号通路促进鼻咽癌的放射抗性^[9]。HUANG 等^[10]报道,敲低 PLAC8 的表达后,TGF- β /SMAD 信号通路失活并抑制鼻咽癌细胞增殖、伤口愈合、迁移、侵袭及异种移植物的生长。研究显示,在鼻咽癌细胞中 PLAC8 与 AKT 共定位,两者可以相互作用,干扰 PLAC8 的表达,其可通过抑制 AKT/mTOR 信号通路抑制细胞增殖,并促进鼻咽癌细胞的凋亡^[5]。AKT/mTOR 信号通路在肿瘤的发生发展中发挥重要作用^[6],提示 PLAC8 在子宫内膜癌中发挥作用可能是通过调控 AKT/mTOR 信号通路实现的,本研究 Western-blot 检测结果显示干扰 PLAC8 显著抑制子宫内膜癌细胞中 pAKT 和 pmTOR 蛋白的表达。表明干扰 PLAC8 的表达显著抑制子宫内膜癌细胞 AKT/mTOR 信号通路,提示 PLAC8 可能通过激活 AKT/mTOR 信号通路在子宫内膜癌中发挥作用,但 PLAC8 是否通过直接与 AKT 相互作用激活 AKT/mTOR 信号通路进而促进子宫内膜癌的恶性进展本文未进行深入研究,这也是本课题组后续的研究方向。

综上所述,子宫内膜癌中 PLAC8 呈高表达,敲低 PLAC8 表达能促进癌细胞的凋亡,其机制可能是通过调控 AKT/mTOR 信号通路起作用。

参考文献

- [1] LEE H, KIM J I, PARK J S, et al. CRISPR/Cas9-mediated generation of a PLAC8 knockout mouse model[J]. Lab Anim Res, 2018, 34(4): 279-287.
- [2] JIA Y, YING X, ZHOU J, et al. The novel KLF4/PLAC8 signaling pathway regulates lung cancer growth[J]. Cell Death Dis, 2018, 9(6): 603.
- [3] MAO M, CHEN Y, JIA Y, et al. PLAC8 suppresses breast cancer apoptosis by activating the PI3k/AKT/NF- κ B pathway[J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(10): 6930-6941.
- [4] HUANG C C, SHEN M H, CHEN S K, et al. Gut butyrate-producing organisms correlate to Placenta Specific 8 protein: Importance to colorectal cancer progression[J]. J Adv Res, 2019, 22: 7-20.
- [5] HUANG M L, QI C L, ZOU Y, et al. PLAC8-mediated

autophagy regulates nasopharyngeal carcinoma cell function via AKT/mTOR pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(14): 7778-7788.

- [6] ALZHRANI A S. PI3K/Akt/mTOR inhibitors in cancer: At the bench and bedside[J]. Semin Cancer Biol, 2019, 59: 125-132.
- [7] 张志芳, 王志莲, 郝敏. PI3K/AKT/mTOR 信号通路在妇科恶性肿瘤中的研究进展[J]. 世界最新医学信息文摘, 2018, 18(18): 85-87.
- [8] 陆磊, 王峰, 孔令斌. 胎盘特异性 8 在肿瘤发生和发展中的作用及其调控机制研究进展[J]. 中国医师进修杂志, 2021, 44(3): 281-285.
- [9] YANG R, TAO Z Z, HUANG M L, et al. Knockout of the placenta specific 8 gene radiosensitizes nasopharyngeal carcinoma cells by activating the PI3K/AKT/GSK3 β pathway[J]. Am J Transl Res, 2018, 10(2): 455-464.
- [10] HUANG M L, ZOU Y, YANG R, et al. Placenta specific 8 gene induces epithelial-mesenchymal transition of nasopharyngeal carcinoma cells via the TGF- β /Smad pathway[J]. Exp Cell Res, 2019, 374(1): 172-180.
- [11] VAN NYEN T, MOIOLA C P, COLAS E, et al. Modeling Endometrial Cancer: Past, Present, and Future[J]. Int J Mol Sci, 2018, 19(8): 2348.
- [12] YEN T T, WANG T L, FADER A N, et al. Molecular Classification and Emerging Targeted Therapy in Endometrial Cancer[J]. Int J Gynecol Pathol, 2020, 39(1): 26-35.
- [13] KOH W J, ABU-RUSTUM N R, BEAN S, et al. Uterine Neoplasms, Version 1. 2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(2): 170-199.
- [14] TATURA M, SCHMIDT H, HAJJAT M, et al. Placenta-Specific 8 Is Overexpressed and Regulates Cell Proliferation in Low-Grade Human Pancreatic Neuroendocrine Tumors[J]. Neuroendocrinology, 2020, 110(1/2): 23-34.
- [15] CARNEIRO B A, EL-DEIRY W S. Targeting apoptosis in cancer therapy[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2020, 17(7): 395-417.

(收稿日期: 2021-09-10 修回日期: 2021-12-08)

(上接第 658 页)

- Versus Monotherapy With P2Y12 Inhibitors in Patients After Percutaneous Coronary Intervention[J]. Am J Cardiol, 2020, 127: 25-29.
- [21] SILVA M M, THELWELL C, WILLIAMS S C, et al. Regulation of fibrinolysis by C-terminal lysines operates through plasminogen and plasmin but not tissue-type plasminogen activator[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(11): 2354-2360.
 - [22] BERGER M, WRAITH K, WOODWARD C, et al. Dyslipidemia-associated atherogenic oxidized lipids induce platelet hyperactivity through phospholipase C γ 2-depend-

ent reactive oxygen species generation [J]. Platelets, 2019, 30(4): 467-472.

- [23] WANG X, FU Y F, LIU X, et al. ROS Promote Ox-LDL-Induced Platelet Activation by Up-Regulating Autophagy Through the Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR Pathway[J]. Cell Physiol Biochem, 2018, 50(5): 1779-1793.
- [24] VAN DER VALK F M, BEKKERING S, KROON J, et al. Oxidized Phospholipids on Lipoprotein (a) Elicit Arterial Wall Inflammation and an Inflammatory Monocyte Response in Humans[J]. Circulation, 2016, 134(8): 611-624.

(收稿日期: 2021-08-15 修回日期: 2021-11-25)