

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2011.02.016

· 临床研究 ·

## 胃癌组织中 Toll 样受体 4/9 的表达与肿瘤病理分期和转移的相关性

陈战,涂永久,郭明,戚沛霖,戴益琛(解放军第174医院普通外科,福建厦门361003)

**[摘要]** 目的:探讨 Toll 样受体(Toll-like receptors,TLR)4 和 TLR9 在胃癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系。方法:收集 2009 年 1 月至 2009 年 10 月在解放军第 174 医院手术切除的 42 例胃癌及其癌旁(距癌灶边缘 5 cm)组织标本。RT-PCR 和 Western blotting 检测胃癌组织中 *TLR4*、*TLR9* 在 mRNA 和蛋白水平的表达。结果:胃癌组织中 *TLR4* 和 *TLR9* mRNA 表达高于癌旁组织( $1.29 \pm 0.03$  vs  $0.53 \pm 0.02$ ,  $0.99 \pm 0.04$  vs  $0.22 \pm 0.05$ ;均  $P < 0.05$ ),Ⅲ期+Ⅳ期胃癌组织中 *TLR4* 和 *TLR9* mRNA 表达显著高于Ⅰ期+Ⅱ期( $P < 0.05$ ),有远处转移的胃癌组织中 *TLR4* 和 *TLR9* mRNA 表达显著高于无远处转移者( $P < 0.05$ );*TLR4* 和 *TLR9* mRNA 的表达水平与患者的年龄、性别、淋巴结转移没有相关性。胃癌组织中 TLR4 和 TLR9 蛋白的表达高于癌旁组织( $1.36 \pm 0.05$  vs  $0.48 \pm 0.04$ ,  $1.12 \pm 0.05$  vs  $0.34 \pm 0.03$ ;均  $P < 0.05$ ),Ⅲ期+Ⅳ期胃癌组织 TLR4 和 TLR9 蛋白的表达显著高于Ⅰ期+Ⅱ期( $P < 0.05$ )。结论:TLR4 和 TLR9 在胃癌组织中高表达,其表达与胃癌分期、远处转移具有相关性,表明 TLR4 和 TLR9 可能参与了胃癌的发生和发展,可能为胃癌的治疗提供一种潜在的靶点。

**[关键词]** 胃癌;Toll 样受体 4;Toll 样受体 9

**[中图分类号]** R735.2; R730.2

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-385X(2011)02-0201-05

## Correlation of Toll-like receptor 4/9 expression with pathological stages and metastases of gastric cancer

CHEN Zhan, TU Yong-jiu, GUO Ming, QI Pei-lin, DAI Yi-chen (Department of General Surgery, No. 174 Hospital of PLA, Xiamen 361003, Fujian, China)

**[Abstract]** **Objective:** To investigate the correlation of Toll-like receptors(TLR)4 and TLR9 expression with the pathological stages and metastases of gastric cancer. **Methods:** Forty-two gastric cancer and paracancerous tissues were included in the present study (patients were diagnosed in No. 174 Hospital of PLA from Jan. 1 2009 to Oct. 2009). The mRNA and protein expressions of *TLR4* and *TLR9* in the gastric cancer and paracancerous tissues were detected by RT-PCR and Western blotting analysis, respectively. **Results:** The expressions of *TLR4* and *TLR9* mRNA were significantly higher in the gastric cancer tissues than those in the paracancerous tissues ( $1.29 \pm 0.03$  vs  $0.53 \pm 0.02$ ,  $0.99 \pm 0.04$  vs  $0.22 \pm 0.05$ ;  $P < 0.05$ ). T3 + T4 gastric cancer tissues demonstrated significantly higher levels of *TLR4* and *TLR9* mRNA than the T1 + T2 tissues ( $P < 0.05$ ). Significantly higher levels of *TLR4* and *TLR9* mRNA were observed in patients with distant metastases than in those without ( $P < 0.05$ ). However, no correlation was observed between *TLR4* and *TLR9* mRNA expression with the age, gender or lymphatic metastasis status of patients. The expressions of *TLR4* and *TLR9* protein were significantly higher in the gastric cancer tissues than those in the paracancerous tissues ( $1.36 \pm 0.05$  vs  $0.48 \pm 0.04$ ,  $1.12 \pm 0.05$  vs  $0.34 \pm 0.03$ ;  $P < 0.05$ ), T3 + T4 gastric cancer tissues demonstrated significantly higher levels of TLR4 and TLR9 proteins than the T1 + T2 tissues ( $P < 0.05$ ). **Conclusions:** TLR4 and TLR9 are up-regulated in gastric carcinoma tissues, and TLR4/9 expression is correlated with the TNM staging and distant metastasis. These data suggest that TLR4/9 may be involved in the development and progression of gastric cancer, and TLR4/9 may be potential target for gastric cancer treatment.

**[Key words]** gastric cancer; TLR4; TLR9

[Chin J Cancer Biother, 2011, 18(2): 201-205]

**[基金项目]** 厦门市科技基金项目(No. KJ2010014)。Project supported by the Scientific and Technology Foundation of Xiamen (No. KJ2010014)

**[作者简介]** 陈战(1975-),男,福建省厦门市人,医学硕士,主治医师,主要从事临床肿瘤相关的基础和临床研究

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)是先天性免疫重要的跨膜受体和信号转导受体,由胞外区、穿膜区及胞内区3部分组成。研究<sup>[1]</sup>发现,通过免疫细胞表面的TLRs,机体能够识别保守的病原相关分子模式,刺激细胞因子生成,上调抗原提呈细胞(antigen-presenting cells, APCs)中共刺激分子表达并活化T细胞,在先天性免疫与获得性免疫间建立一个紧密相连的桥梁。TLRs的信号与炎症和免疫调节密切相关<sup>[1]</sup>。TLRs识别配体后,可将信号传递给细胞内的4个接头分子:MyD88、Mal、TRIF和TRAM。这些分子通过激活炎症相关的主要转录因子NF- $\kappa$ B、AP-1和IRF,引起多种细胞因子的释放,上调抗原提呈细胞表面CD80(B7-1)、CD86(B7-2)等共刺激分子,并最终激活特异性免疫应答。李琳等<sup>[2]</sup>发现,喉鳞状细胞癌细胞表达的TLR9识别内、外源性配体后,启动炎性应答信号通路,活化NK细胞,并通过上调主要组织相容性复合物(MHC)和CD80、CD86等共刺激分子表达,对机体组织产生损伤作用,引起胃癌的发生。但目前对于TLRs在人胃癌组织中表达的研究还很少。本研究通过检测人胃癌组织表达TLR4和TLR9情况,了解两者的表达与胃癌病理分期和远处转移之间的关系。

## 1 材料与方法

### 1.1 标本及临床资料

收集2009年1月至2009年10月在我院手术切除的42例胃癌以及癌旁组织(距肿瘤5cm,经病理证实为正常胃组织)标本,其中男30例,女12例;年龄27~76岁,中位年龄54岁;患者术前均未接受化疗和放疗。依据2000年WHO制定的胃癌分类标准和2002年美国癌症联合委员会制定的TNM分期标准,本组病例中TNM I期9例,II期13例,III期15例,IV期5例;高、中分化腺癌17例,低分化腺癌25例;淋巴结转移阳性29例,阴性13例;无远处转移36例,远处转移6例。

### 1.2 主要实验材料

TRIzol购自美国Invitrogen公司,逆转录酶MLV、TaqDNA聚合酶、dNTP购自中国宝泰克生物公司。山羊抗人TLR4/9多克隆抗体购自美国Santa Cruze公司,碱性磷酸酶标记兔抗山羊二抗购自中国鼎国生物公司。2700型PCR扩增仪购自美国PE公司,WD-9403C型紫外分析仪购自北京市六一仪器厂,GIS-2008凝胶图像处理系统购自美国Tanon公司。

### 1.3 RT-PCR检测TLR4和TLR9 mRNA的表达

取少量胃癌及癌旁胃组织,加入TRIzol试剂提取总RNA,紫外分光光度计检测RNA浓度及纯度。cDNA的合成采用1  $\mu$ l M-MuLV逆转录反应体系(TLR4和TLR9基因引物序列见表1),42  $^{\circ}$ C反应1 h。PCR反应条件:94  $^{\circ}$ C预变性5 min;94  $^{\circ}$ C 15 s,58  $^{\circ}$ C退火30 s( $\beta$ -actin为60 s),72  $^{\circ}$ C延伸20 s,40个循环;72  $^{\circ}$ C延伸10 min。PCR扩增产物行1.5%琼脂糖电泳,应用凝胶成像及分析处理系统照相。Image-Pro Plus 5.1软件分析各目的条带mRNA与 $\beta$ -actin mRNA的灰度比值,计算相对量。

### 1.4 Western blotting检测TLR4和TLR9蛋白表达

取冻存的胃癌及相应癌旁组织放入匀浆器中,裂解,匀浆,紫外分光光度计检测蛋白浓度及纯度。取10  $\mu$ l蛋白于点样孔中,电泳,转膜,封闭,加入山羊抗人TLR4/9多克隆抗体(稀释度1:200),4  $^{\circ}$ C过夜,洗涤后加兔抗山羊二抗(稀释度1:1000),37  $^{\circ}$ C孵育1 h,洗涤后加入ECL发光试剂,曝光,显影。图像扫描后以BandSeal 5.0(Glyko公司)检测各条带D值,以 $\alpha$ -tubulin为内参比较积分光密度值。

表1 RT-PCR中TLR4和TLR9的引物序列

Tab.1 Primer sequences used in RT-PCR assays of TLR4 and TLR9

Gene	Primer sequence	Product (bp)
TLR4	Forward 5'-TGGATACGTTTCCTTAT AAG-3'	507
	Reverse 5'-GAAATGGAGGCACCCCTTC-3'	
TLR9	Forward 5'-AAGGCCAGGTAATTGTACAG-3'	224
	Reverse 5'-AGCAGC TCTGCAGTACGTC-3'	
$\beta$ -actin	Forward 5'-TTGCCGACAGGATGCAGAA-3'	105
	Reverse 5'-GCCGATCCACACGGAGTACTT-3'	

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 11.0统计软件,实验数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组定量资料的比较采用独立样本t检验,两组比率的比较采用 $\chi^2$ 检验, $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 胃癌组织中TLR4和TLR9 mRNA的表达

胃癌组织和相应癌旁组织中TLR4和TLR9 mRNA的RT-PCR结果显示,在507 bp和224 bp处可见明显的DNA条带,分别为TLR4和TLR9的扩增产物;在约100 bp处可见明显的内参照 $\beta$ -actin的

DNA 条带(图 1)。TLR4 和 TLR9 在胃癌组织中的 mRNA 水平(1.29 ± 0.03, 0.99 ± 0.04)明显高于癌旁组织(0.53 ± 0.02, 0.21 ± 0.05)( $P < 0.05$ )。其中,TLR4 表达量较 TLR9 为高,但相差不显著( $P > 0.05$ )。进一步分析发现,TLR4 和 TLR9 在胃癌低分化组的 mRNA 表达明显高于高、中分化组( $P < 0.05$ ),TLR4 和 TLR9 的 mRNA 在 III 期 + IV 期胃癌组织表达显著高于其在 I 期 + II 期胃癌组织的表达( $P < 0.05$ )。同时发现,胃癌远处转移组 TLR4 和 TLR9 的 mRNA 表达较无远处转移组为高( $P < 0.05$ )。但是 TLR4 和 TLR9 的 mRNA 表达水平在年龄、性别、淋巴结转移组间无显著差异(表 2)。

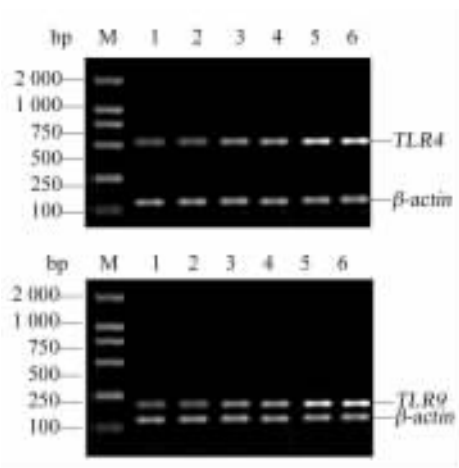


图 1 TLR4 和 TLR9 mRNA 在各期胃癌和癌旁组织中的表达

Fig. 1 Expressions of TLR4 and TLR9 mRNA in gastric cancer and paracancerous tissues in different stages

M: Marker; 1,2: Normal paracancerous tissues;  
3: T1 cancer tissues; 4: T2 cancer tissues;  
5: T3 cancer tissues; 6: T4 cancer tissues

### 2.2 TLR4 和 TLR9 蛋白的表达

Western blotting 检测结果(图 2)显示,胃癌组织中可见到 TLR4 和 TLR9 特异性条带呈强表达,而在相应的癌旁组织中的表达较弱( $P < 0.05$ ),TLR4 和 TLR9 蛋白在 III 期 + IV 期胃癌组织中表达显著高于其在 I 期 + II 期组织中的表达( $P < 0.05$ ,表 3)。

### 3 讨论

TLRs 是天然免疫的重要组成部分,是重要的模式识别受体(pattern recognition receptors, PRR)之一,是一类跨膜受体,通过识别并结合相应的病原相关分子模式(patho-gen-associated molecular patterns, PAMPs)启动激活信号转导途径,并诱导某些免疫效应分子(如炎症细胞因子)表达<sup>[3]</sup>。PAMPs 是一类

或一群特定微生物病原体及其产物所共有的某些非特异性高度保守且对其生存和致病性必要的分子结构,可被非特异性免疫细胞识别,在生物体免疫应答的诱导以及炎症反应中均发挥重要作用。TLRs 的作用绝大多数和免疫炎症细胞相关联<sup>[4]</sup>。

表 2 胃癌组织各分组中 TLR4 和 TLR9 mRNA 的表达  
Tab. 2 Expressions of TLR4 and TLR9 mRNA in gastric cancer tissues in different groups

Item	n	TLR4	TLR9
Sex			
Male	30	1.39 ± 0.05	1.00 ± 0.06
Female	12	1.32 ± 0.05	1.01 ± 0.04
Age( t/a )			
≥54	20	1.46 ± 0.06	1.16 ± 0.03
<54	22	1.42 ± 0.04	1.12 ± 0.02
Lymphatic metastasis			
With	29	1.24 ± 0.03	1.09 ± 0.04
Without	13	1.21 ± 0.03	1.04 ± 0.05
Differentiation			
Highly /Moderately	17	1.24 ± 0.04	1.03 ± 0.04
Poorly	25	1.75 ± 0.04*	1.44 ± 0.05*
Remote metastasis			
With	6	1.90 ± 0.08	1.54 ± 0.04
Without	36	1.34 ± 0.04*	1.01 ± 0.06*
Stage			
I + II	22	1.14 ± 0.08	1.01 ± 0.04
III + IV	20	1.58 ± 0.06*	1.40 ± 0.02*

\*  $P < 0.05$  vs others in the same item

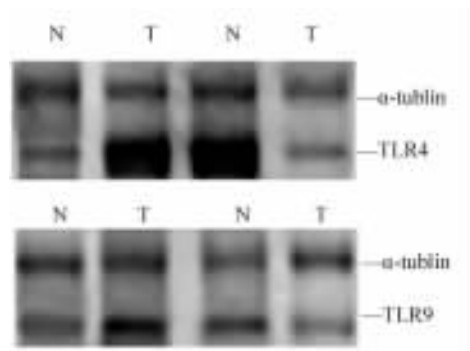


图 2 胃癌和癌旁组织中 TLR4 和 TLR9 蛋白的 Western blotting 检测

Fig. 2 Protein expressions of TLR4 and TLR9 in gastric cancer and paracancerous tissues as detected by Western blotting

N:Paracancerous tissues;T:Gastric cancer tissues

表 3 胃癌和癌旁组织各分组的 TLR4 和 TLR9 蛋白的表达  
Tab. 3 Protein expressions of TLR4 and TLR9 in gastric cancer and paracancerous tissues in different groups

Group	n	TLR4	TLR9
Gastric cancer tissue	42	1.36 ± 0.05	1.13 ± 0.05
Paracancerous tissue	42	0.48 ± 0.04*	0.34 ± 0.03*
Stage I + II	22	1.18 ± 0.05	0.78 ± 0.047
Stage III + IV	20	1.66 ± 0.04*	1.36 ± 0.05*

\*  $P < 0.05$  vs gastric cancer tissue or stage I + II group

人们最初发现 TLRs 的配体能够用来治疗肿瘤。BCG 在临床上用于膀胱癌的治疗已有 30 多年,其能够通过 TLR2 和 TLR4 发挥作用;OK-432(A 型链球菌的冻干粉)用于治疗宫颈癌、胃癌以及口腔鳞状上皮癌,近来证实它能够作用于 TLR4 信号途径<sup>[5]</sup>。研究表明,肿瘤细胞表达 TLRs,并且 TLRs 信号有助于肿瘤的免疫逃逸和发展。Huang 等<sup>[6]</sup>用 RT-PCR 筛选了不同组织来源的鼠源肿瘤细胞株中 TLRs(包括 TLR1-6 和 9)的表达,包括 MC26(肠癌)、4T1(乳腺癌)、RM1(前列腺癌)、B16(黑素瘤)、LLC1(肺癌),这些肿瘤细胞系都表达多种 TLRs,表明 TLRs 的激活可能与肿瘤的发生密切相关。而高侵袭性 MDA-MB-231 乳腺癌细胞株表达 TLR9,它一旦活化则通过增加基质金属蛋白酶 13(MMP13)活性促进 MDA-MB-231 细胞的侵袭<sup>[7]</sup>。脂多糖通过 NF- $\kappa$ B 通路上调 iNOS、MMP2 和  $\beta$ 1 整合素亚体促进肿瘤的侵袭力<sup>[8]</sup>。然而,TLRs 在恶性肿瘤中表达的生物学机制尚不十分清楚。目前有两种假设:(1)TLRs 表达的上调可能对促肿瘤的生长有着一定的作用;(2)TLRs 的表达可能作为一种旁路途径,通过机体免疫系统中的防御机制对恶性肿瘤细胞的转移进行监控<sup>[9]</sup>。

本研究对肿瘤组织的 TLR4 和 TLR9 在基因水平和蛋白水平都作了检测,并和癌旁正常组织进行对比。结果发现,癌组织的表达都比癌旁正常组织明显增高,其中 TLR4 为强表达,而 TLR9 表达较弱,并且这种改变与临床分期、分化程度呈正相关,与有无远处转移相关。与此相仿,Platz 等<sup>[10]</sup>也发现 TLR9 在呼吸道上皮细胞上表达,并与血管源性趋化因子 IL-8 的上调有关,且上调的 IL-8 可促进肿瘤的生长。

TLR4 和 TLR9 通过与其配体结合,激活 NF- $\kappa$ B 途径并且调节多种促炎症反应基因,包括 IL-8、IL-1 和 IL-6。如 CpG-DNA 可进入树突状细胞,在内吞体

和溶酶体区域与 TLR-9 特异性作用,接头分子 MyD88 激活下游信号通路,然后通过 MAPK、NF- $\kappa$ B 途径最终导致浆细胞样树突细胞的活化并成熟为专职抗原提呈细胞<sup>[11]</sup>。这些成熟的抗原提呈细胞表面表达共刺激分子(CD80、CD86)、趋化因子受体 CCR7<sup>[12]</sup>,分泌 Th1 型细胞因子,活化 NK 细胞和中性粒细胞,表面 Fc 受体表达增加,细胞毒细胞活性增强,进一步引起更多浆细胞样树突状细胞活化成熟和抗原提呈。在 Th1 型细胞因子的环境中,即使没有 CD4<sup>+</sup>T 细胞的辅助,也能够诱导特异性 CD8<sup>+</sup>T 细胞应答,并通过上调主要组织相容性复合物(MHC)和 CD80、CD86 等共刺激分子表达,分泌 TNF- $\alpha$ 、IL-6 等细胞因子而对机体组织产生保护或损伤作用<sup>[13]</sup>。

各种相关因子构成了肿瘤微环境,并在有遗传学改变的细胞增殖和存活中起着关键作用,从而导致和恶性肿瘤相关的基因改变。细胞凋亡是使损伤修复失败的组织重构和细胞移除所必需,由很多与炎症信号通路相同的途径严格调控。肿瘤发生细胞凋亡和坏死都释放如 HMGB1 和 HSPs 等蛋白,它们是 TLR2 和 TLR4 的配体。有学者提出染色质和 DNA 免疫复合物是 TLR9 的内源性配体<sup>[14]</sup>。细胞凋亡或程序性细胞死亡是大多数抗肿瘤治疗,包括化疗、放疗和免疫疗法的关键机制。坏死或凋亡细胞释放的某些分子被认为是 TLRs 的配体<sup>[15]</sup>,可通过 TLRs 刺激肿瘤细胞对死亡细胞产生类似不需微生物的炎症(“sterile”炎症反应)<sup>[16]</sup>的反应。所以,肿瘤细胞含有功能性 TLR-MyD88 通路时,如 I 型 EOC 细胞,这些分子的存在能起始 NF- $\kappa$ B 活化的信号,形成产生抗细胞凋亡和促生长的微环境。Inoue 等<sup>[17]</sup>报道,TLR-TRAF6-NF- $\kappa$ B 信号转导途径在炎症细胞促进肿瘤生长中和 NF- $\kappa$ B 的激活在肿瘤进展中起着一定的作用。由于 NF- $\kappa$ B 是在细胞中激活的,并且促使该细胞转化为肿瘤细胞,同时招募其他细胞因子一同组成肿瘤生长的微环境。用纯的 TLRs 配体治疗肿瘤也显示有明显的疗效,比如,TLR7/8 的配体 R-837 已经批准临床上用于治疗基底细胞癌,TLR9 的配体 CpG 用于脑肿瘤、皮肤癌以及结肠癌的治疗<sup>[18]</sup>。TLRs 配体能够治疗肿瘤的作用机制可能是通过多种途径,那么主要的机制可能在于其能够活化机体的免疫细胞,比如 NK 细胞,以及 CD8<sup>+</sup>T 细胞等,促进其杀伤肿瘤。

本研究表明,在胃癌组织中 TLR4 和 TLR9 在 mRNA 和蛋白水平都有强阳性表达。此外,本研究首次发现并提出 TLR4 和 TLR9 的阳性表达和胃癌

的恶性程度及 TNM 分期呈正相关性,并与胃癌有无远处转移相关,其机制可能与 TLRs 参与肿瘤免疫相关。以上结果表明,TLR4 和 TLR9 在胃癌的发生、发展中起到一定的作用,并与肿瘤潜在恶性程度和转移有关,提示 TLRs 可能成为肿瘤治疗的一个新的干预靶点和判断患者预后的一项重要指标,或可应用相应抑制剂及基因静默的方法抑制肿瘤组织内炎性微环境中的恶性循环过程,改变肿瘤的进程,为恶性肿瘤的治疗提供了可能性。

## [ 参考文献 ]

- [ 1 ] 王天轶,王军民,姚希贤. Toll 样受体配体与胃肠道疾病 [ J ]. 国外医学: 消化系疾病分册, 2005, 25( 2 ): 100-103.
- [ 2 ] 李琳,朱冬冬,董震. Toll 样受体-9 在喉鳞状细胞癌中的表达及临床意义 [ J ]. 中国老年学杂志, 2008, 4( 28 ): 661-664.
- [ 3 ] Akira S, Uematsu S, Takeuchi O. Pathogen recognition and innate immunity [ J ]. Cell, 2006, 124( 4 ): 783-801.
- [ 4 ] Akira S, Hemmi H. Recognition of pathogen-associated molecular patterns by TLR family [ J ]. Immunol Lett, 2003, 85( 2 ): 85-95.
- [ 5 ] Rakoff-Nahoum S, Medzhitov R. Toll-like receptors and cancer [ J ]. Nat Rev Cancer, 2009, 9( 1 ): 57-63.
- [ 6 ] Huang B, Zhao J, Li H, et al. Toll-like receptors on tumor cells facilitate evasion of immune surveillance [ J ]. Cancer Res, 2005, 65( 12 ): 5009-5014.
- [ 7 ] Merrell MA, Ilvesaro JM, Lehtonen N, et al. Toll-like receptor 9 agonists promote cellular invasion by increasing matrix metalloproteinase activity [ J ]. Mol Cancer Res, 2006, 4( 7 ): 437-447.
- [ 8 ] Wang JH, Manning BJ, Wu QD, et al. Endotoxin/lipopolysaccharide activates NF-kappa B and enhances tumor cell adhesion and invasion through a beta 1 integrin-dependent mechanism [ J ]. J Immunol, 2003, 170( 2 ): 795-804.
- [ 9 ] Droemann D, Albrecht D, Gerdes J, et al. Human gastric carcinoma cells express functionally active Toll-like receptor 9 [ J ]. Respir Res, 2005, 6( 1 ): 1-10.
- [ 10 ] Platz J, Beisswenger C, Dalpke A, et al. Microbial DNA induces a host-defense reaction of human respiratory epithelial cells [ J ]. J Immunol, 2004, 173( 2 ): 1219-1223.
- [ 11 ] Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity [ J ]. Nat Rev Immunol, 2001, 1( 2 ): 135-145.
- [ 12 ] Hao S, Bai O, Li F, et al. Mature dendritic cells pulsed with exosomes stimulate efficient cytotoxic T-lymphocyte responses and anti-tumour immunity [ J ]. Immunology, 2007, 120( 1 ): 90-102.
- [ 13 ] Varani S, Cederarv M, Feld S, et al. Human cytomegalovirus differentially controls B cell and T cell responses through effects on plasma cytotid dendritic cells [ J ]. J Immunol, 2007, 179( 11 ): 7767-7776.
- [ 14 ] Barrat FJ, Meeker T, Gregorio J, et al. Nucleic acids of mammalian origin can act as endogenous ligands for Toll-like receptors and may promote systemic lupus erythematosus [ J ]. J Exp Med, 2005, 202( 8 ): 1131-1139.
- [ 15 ] Chen R, Alvero AB, Silasi DA, et al. Inflammation cancer and chemoresistance: Taking advantage of the Toll-Like receptor signaling pathway [ J ]. Am J Reprod Immunol, 2007, 57( 2 ): 93-107.
- [ 16 ] Chen CJ, Kono H, Golenbock D, et al. Identification of a key pathway required for the sterile inflammatory response triggered by dying cells [ J ]. Nat Med, 2007, 13( 7 ): 851-856.
- [ 17 ] Bohnhorst J, Rasmussen T, Moen SH, et al. Toll-like receptors mediate proliferation and survival of multiple myeloma cells [ J ]. Leukemia, 2006, 20( 6 ): 1138-1144.
- [ 18 ] Karve SJ, Feldman SR, Yentzer BA, et al. Imiquimod are view of basal cell carcinoma treatments [ J ]. J Drugs Dermatol, 2008, 7( 11 ): 1044-1051.

[ 收稿日期 ] 2010 - 12 - 20 [ 修回日期 ] 2011 - 02 - 30

[ 本文编辑 ] 王莹

· 读者 · 作者 · 编者 ·

## 文稿中计量单位使用的要求

本刊严格执行国务院颁发的《中华人民共和国法定计量单位》,全面贯彻国家标准 GB3100-3102-1993《量和单位》的规定,正确使用量和单位的名称和符号。(1)量符号以斜体拉丁和希腊字母表示( pH 用正体除外),例如  $m$ (质量)、 $t$ (时间)、 $c$ (浓度)、 $V$ (体积)、 $p$ (压力)、 $F$ (力)等。(2)单位符号一律以正体拉丁或希腊字母表示,例如 kg(千克)、m(米)、h(小时)、mol/L(摩尔每升)等。(3)表示人体检验指标的量浓度或质量浓度时,一般使用 L(升)作为检验组成含量单位的分母。(4)表示用药剂量单位时,不能写成 mg/kg/d 的形式,应写成 mg/(kg·d)或  $\text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$  的形式。(5)单位符号常见书写错误:长度单位符号 A°(埃)已不用,应写作 0.1 nm;时间单位“小时”符号为 h(不是 hr)、“秒”符号为 s(不是 sec);转速单位符号为 r/min(不是 rpm);量浓度单位符号为 mol/L(不是 M、N,也不是 mol/mm<sup>3</sup>);力的单位“牛顿”符号为 N(不是 dyn(达因)、kgf(千克力),换算 1 dyn = 10<sup>-5</sup>N);热量单位“焦耳”符号为 J(不是 cal(卡)、kcal(千卡),换算 1 cal = 4.187 J);放射性活度单位符号为 Bq(不是 Ci(居里),换算 1 Ci = 3.7 × 10<sup>10</sup>Bq)。

(本刊编辑部)