

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.019

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210728.1323.002.html\(2021-07-29\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210728.1323.002.html(2021-07-29))

宫颈癌 LHPP 表达情况及其与预后的关系^{*}

朱明君¹, 陆晓媛^{2△}, 方月兰¹

(1. 徐州医科大学附属宿迁医院妇产科, 江苏宿迁 223800; 2. 徐州医科大学附属医院妇产科, 江苏徐州 221004)

[摘要] **目的** 探讨组氨酸磷酸酶(LHPP)蛋白在宫颈癌中表达情况及对患者预后的影响。**方法** 收集 2012 年 1 月至 2014 年 12 月徐州医科大学附属宿迁医院存档的石蜡组织标本, 包括宫颈癌标本 90 例(A 组), 宫颈鳞状上皮内病变标本 90 例(B 组, 其中低级别鳞状上皮内病变 40 例, 高级别鳞状上皮内病变 50 例), 慢性宫颈炎标本 90 例作为对照(C 组)。采用免疫组织化学法检测标本中 LHPP 表达情况。对宫颈癌患者进行随访, 并分析总生存期(OS)的影响因素。**结果** A 组 LHPP 表达阳性率最低(27.8%), C 组最高(76.7%), 差异有统计学意义($P<0.05$)。LHPP 表达阳性患者肿瘤分期ⅡA 期比例(36.0% vs. 60.0%)和淋巴血管侵犯率(8.0% vs. 30.8%)低于 LHPP 表达阴性患者, 差异有统计学意义($P<0.05$)。随访时间 48~75 个月, 平均(58.9±7.8)个月, 5 年内死亡 14 例, 5 年 OS 率为 84.4%。Kaplan-Meier 法并 Log-rank 检验显示, LHPP 表达阳性患者累积生存率高于 LHPP 表达阴性患者($P<0.05$)。Cox 多因素分析结果显示, 肿瘤分期、肿瘤等级、LHPP 表达是宫颈癌患者 OS 的独立影响因素($P<0.05$)。**结论** LHPP 表达阴性患者死亡风险及淋巴血管侵犯风险增高。

[关键词] 组氨酸磷酸酶; 宫颈癌; 宫颈鳞状上皮内病变; 慢性宫颈炎; 预后

[中图法分类号] R711.74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3150-04

Expression of LHPP in cervical cancer and its relationship with prognosis^{*}

ZHU Mingjun¹, LU Xiaoyuan^{2△}, FANG Yuelan¹

(1. Department of Obstetrics and Gynecology, Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Suqian, Jiangsu 223800, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou, Jiangsu 221004, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the expression of histidine phosphatase (LHPP) in cervical cancer, its clinical significance and its impact on the prognosis of patients. **Methods** From January 2012 to December 2014, paraffin tissue specimens archived in the Suqian Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University were collected, including 90 cervical cancer specimens (group A), 90 cervical squamous intraepithelial lesion specimens (group B, including 40 cases of low-grade squamous intraepithelial lesions and 50 cases of high-grade squamous intraepithelial lesions) and 90 cases of chronic cervicitis specimens (group C). Immunohistochemical method was used to detect the expression of LHPP in the specimens. Patients with cervical cancer were followed up and the factors affecting the overall survival (OS) of patients with cervical cancer were analyzed. **Results** The positive rate of LHPP expression in group A was the lowest (27.8%), group C was the highest (76.7%), the difference was statistically significant ($P<0.05$). The proportion of tumor stage ⅡA in the patients with positive LHPP expression (36.0% vs. 60.0%) and the rate of lymphatic vascular invasion (8.0% vs. 30.8%) were lower than those in the patients with negative LHPP expression, the difference was statistically significant ($P<0.05$). The follow-up time was 48 to 75 months, with an average of (58.9±7.8) months, 14 cases died within 5 years, the 5-year survival rate was 84.4%. Kaplan-Meier method and Log-rank test showed that the cumulative survival rate in the patients with positive LHPP expression was higher than that in the patients with negative LHPP expression ($P<0.05$). The results of Cox multivariate analysis showed that tumor stage, tumor grade, and LHPP expression were independent influencing factors of OS in

^{*} 基金项目: 江苏省妇幼健康科研项目(F202031)。 作者简介: 朱明君(1988—), 主治医师, 硕士, 主要从事妇科肿瘤研究。 △ 通信作者, E-mail: ysqlb7@163.com。

patients with cervical cancer ($P < 0.05$). **Conclusion** Patients with negative LHPP expression have an increased risk of death and lymphatic vascular invasion.

[Key words] histidine phosphatase;cervical cancer;cervical squamous intraepithelial lesion;chronic cervicitis;prognosis

宫颈癌是女性癌症相关死亡的主要原因^[1]。降低宫颈癌病死率、改善预后是临床妇科工作重点。尽管已经提出了多种与宫颈癌进展有关的病理学机制,但仍需要进一步的研究来揭示宫颈癌的发生机制^[2]。据报道,组氨酸磷酸酶(LHPP)是一种肿瘤抑制因子^[3]。组氨酸磷酸化在多种生物学过程中发挥重要作用,目前 LHPP 表达在肿瘤发生、发展中作用成为研究热点。既往研究发现人宫颈癌组织中的 LHPP 表达水平低于正常组织标本^[4],但 LHPP 表达与宫颈癌预后及临床特征间关系报道较少。本研究探讨 LHPP 蛋白在宫颈癌中表达情况,以及其临床意义及对患者预后的影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

收集 2012 年 1 月至 2014 年 12 月徐州医科大学附属宿迁医院存档的石蜡组织标本,包括 90 例宫颈癌标本(A 组),90 例宫颈鳞状上皮内病变标本(B 组,其中低级别鳞状上皮内病变 40 例,高级别鳞状上皮内病变 50 例)和 90 例慢性宫颈炎标本(C 组)。纳入标准:(1)均存在明确的病理诊断,均由两名以上经验丰富的病理医师进行阅片确诊;(2)宫颈癌病例按国际妇产科联盟 2018 年的临床分期标准进行分期,组织病理分级按国际妇产科联合会(FIGO)分级方法评定为 I A~II A 期^[5],所收集的宫颈癌标本患者术前均未接受过放疗、化疗或免疫治疗,宫颈癌患者均可获得术后随访资料;(3)宫颈鳞状上皮内病变患者标本来自电子阴道镜下多点活检标本和(或)宫颈锥切术后标本或全子宫切除标本;(4)慢性宫颈炎组织标本均来自同期因子宫肌瘤或其他非宫颈性病变行子宫全切术的病例;(5)患者未合并其他肿瘤。排除标准:(1)来源于其他肿瘤的转移癌;(2)术前进行化疗、放疗或药物治疗;(3)合并免疫系统疾病。本研究取得徐州医科大学附属宿迁医院伦理委员会批准,标本采集取得患者本人或家属知情同意。

1.2 方法

1.2.1 主要试剂及仪器

兔抗人 LHPP 抗体(美国 Abcam 公司,货号 ab254788-100 μL),即用型高效免疫组织化学二抗试剂盒(上海爱必信生物科技有限公司,货号 abs957-5 mL),石蜡组织切片机(Leica RM2015),病理组织漂烘仪(PHY-III),电热恒温干燥箱(GZX-DH-400-BS)。

1.2.2 LHPP 检测方法

采用免疫组织化学第二代聚合酶标两步法(PV 法)检测 LHPP 在各宫颈组织中表达水平^[3]。具体步骤:石蜡包埋的宫颈组织常规切片;切片烘干、脱蜡、水化;柠檬酸钠缓冲液中高压修复抗原 15 min;加入过氧化氢孵育 10 min;磷酸缓冲盐溶液(PBS)洗 2~3 次各 5 min;加入超级封闭液孵育 5 min 以减少非特异性染色;加一抗,室温孵育 20 min;PBS 洗 2~3 次各 5 min;加入一抗放大剂孵育 10 min;PBS 洗 2~3 次各 5 min;加入酶标二抗聚合物孵育 10 min;PBS 洗 2~3 次各 5 min;DAB 显色;苏木素复染;常规脱水,透明,封片,阅片。

1.2.3 免疫组织化学结果评定

(1)免疫组织化学结果请病理科主任医师双盲法阅片。免疫组织化学阳性表达为境界清晰,突出于背景的中黄或棕褐色颗粒,存在于细胞质或细胞核内为阳性细胞。(2)免疫组织化学判读方法^[3]:①根据着色强度:0 分为无色,1 分为浅黄色,2 分为中黄色,3 分为棕黄色;②根据阳性细胞比例: $< 25\%$ 为 1 分, $25\% \sim < 50\%$ 为 2 分, $50\% \sim < 75\%$ 为 3 分, $\geq 75\%$ 为 4 分;③两种积分相乘总分: ≤ 3 分为阴性, > 3 分为阳性。

1.2.4 治疗方法

所有患者均接受腹腔镜手术,同步放化疗:术后放疗 2 Gy/次,共 40~60 Gy,共 20~23 次,顺铂 40 mg/m^2 ,每周 1 次,共 4~5 次。化疗:紫杉醇 135~175 mg/m^2 加顺铂 75 mg/m^2 ,每周 3 次,共 4 个疗程。本研究中共 19 例术后接受单纯辅助化疗,71 例接受同步放化疗。

1.2.5 随访方法

手术时间为随访开始时间,随访截至 2020 年 1 月。总体生存(overall survival, OS)期定义为随访开始时间至随访截止时间或死亡时间。通过电话随访,每半年进行 1 次随访,随访终点为宫颈癌相关死亡。

1.3 统计学处理

采用 SPSS26.0 软件进行数据分析,计数资料以频数或百分率表示,比较采用 χ^2 检验分析,用 Kaplan-Meier 法和 Log-rank 法行生存分析并绘制生存曲线,使用单、多因素 Cox 分析进行预后分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义

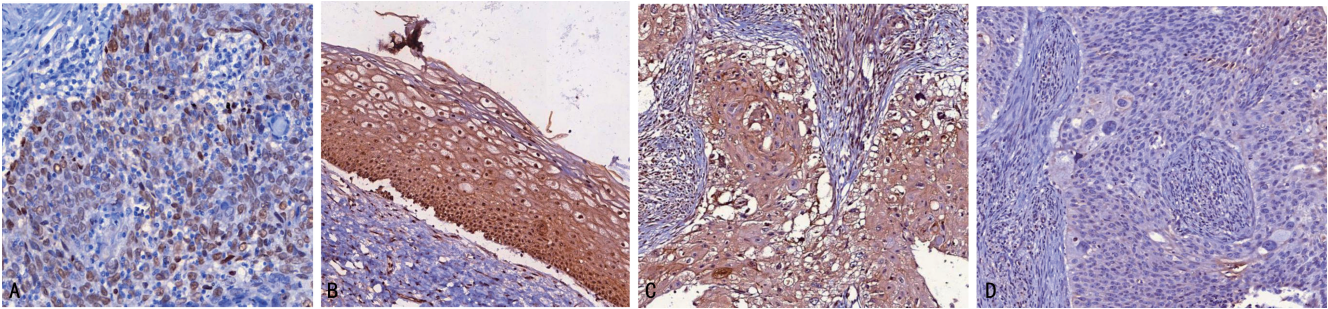
2 结果

2.1 不同宫颈标本 LHPP 表达情况

A 组 25 例(27.8%)LHPP 表达阳性,B 组 41 例

(45.6%) LHPP 表达阳性,其中低级别鳞状上皮内病变 24 例(26.7%) LHPP 表达阳性,高级别鳞状上皮内病变 17 例(18.9%) LHPP 表达阳性,C 组 69 例(76.7%) LHPP 表达阳性,3 组 LHPP 表达阳性率比

较,差异有统计学意义($\chi^2=44.089,P<0.001$)。高级别鳞状上皮内病变 LHPP 表达阳性率低于低级别鳞状上皮内病变($\chi^2=6.057,P=0.014$),见图 1。



A:宫颈鳞状上皮内病变 LHPP 阳性表达;B:慢性宫颈炎 LHPP 阳性表达;C:宫颈癌组织 LHPP 阳性表达;D:宫颈癌组织 LHPP 阴性表达。

图 1 LHPP 表达情况(PV 法,×200)

2.2 不同 LHPP 表达情况比较

LHPP 表达阳性患者肿瘤分期ⅡA 比例和淋巴血管侵犯率低于 LHPP 表达阴性患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

表 1 不同 LHPP 表达情况比较[n(%)]

项目	LHPP 表达阳性 (n=25)	LHPP 表达阴性 (n=65)	χ^2	P
年龄			3.392	0.066
<50 岁	15(60.00)	25(38.46)		
≥50 岁	10(40.00)	40(61.54)		
肿瘤最大径			0.756	0.385
≤4.0 cm	17(68.00)	50(76.92)		
>4.0 cm	8(32.00)	15(23.08)		
肿瘤分期			4.179	0.041
ⅡA 期	9(36.00)	39(60.0)		
I 期	16(64.00)	26(40.0)		
淋巴血管侵犯			5.068	0.024
是	2(8.00)	20(30.77)		
否	23(92.00)	45(69.23)		
肿瘤等级			0.157	0.692
G1~2	10(40.00)	29(44.62)		
G3	15(60.00)	36(55.38)		

2.3 不同 LHPP 表达情况的宫颈癌生存曲线

随访时间 48~75 个月,平均(58.9±7.8)个月,共 19 例患者死亡,其中 5 年内死亡 14 例,5 年 OS 率为 84.4%。Kaplan-Meier 法并 Log-rank 检验显示,LHPP 表达阳性患者累积生存率高于 LHPP 表达阴性患者(Log-rank $\chi^2=4.025,P=0.040$),见图 2。LHPP 表达阳性患者 3 年 OS 率为 96.0%,高于对照组的 78.2%($\chi^2=4.010,P=0.045$)。

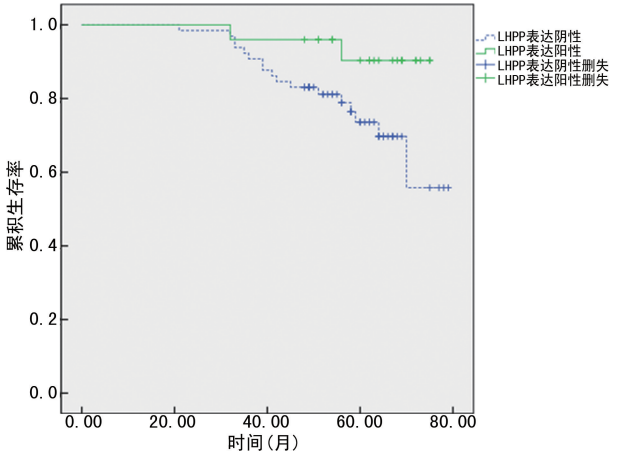


图 2 不同 LHPP 表达情况的宫颈癌患者生存曲线

2.4 宫颈癌 OS 的影响因素分析

Cox 单因素分析结果显示,肿瘤分期、淋巴血管侵犯、肿瘤等级、LHPP 表达是宫颈癌患者 OS 的影响因素($P<0.05$)。将年龄、肿瘤最大径、肿瘤分期、淋巴血管侵犯、辅助化疗、同步放化疗、肿瘤等级、LHPP 表达作为自变量,将 OS 作为因变量进行 Cox 多因素分析,结果显示肿瘤分期、肿瘤等级、LHPP 表达是宫颈癌患者 OS 的独立影响因素($P<0.05$),见表 2、3。

表 2 宫颈癌 OS 的单因素分析

项目	P	OR	95%CI
年龄(≥50 岁/<50 岁)	0.087	1.558	0.699~6.324
肿瘤最大径(≤4.0 cm/>4.0 cm)	0.099	1.758	0.845~5.514
肿瘤分期(ⅡA 期/I 期)	0.001	3.054	1.305~16.281
淋巴血管侵犯(是/否)	0.032	1.214	1.055~3.605
辅助化疗(有/无)	0.338	1.524	0.551~3.378
同步放化疗(有/无)	0.254	1.954	0.678~6.547
肿瘤等级(G3/G1~2)	0.029	1.336	1.081~7.457
LHPP 表达(阳性/阴性)	0.022	1.428	1.088~8.205

表 3 宫颈癌 OS 的多因素分析

项目	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
肿瘤分期(ⅡA 期/Ⅰ期)	0.003	2.657	1.358~11.587
肿瘤等级(G3/G1~2)	0.035	1.324	1.108~5.220
LHPP 表达(阳性/阴性)	0.029	1.536	1.128~8.247

3 讨 论

在癌症中广泛观察到激酶或磷酸酶失调,如 LHPP、蛋白激酶 B(AKT)、蛋白酪氨酸磷酸酶基因(PTEN)等。LHPP 从蠕虫到人均具有 28% 的同一性,最初在猪的脑组织中被发现。最近,LHPP 通过靶向作用于磷脂酰肌醇三激酶(PI3K)/AKT 信号通路,被鉴定为肝细胞癌等多种肿瘤的抑癌基因^[6]。它在肝癌标本中低表达,其低表达与肝癌患者的不良生存相关^[6]。在另一项研究中,LHPP 在胰腺癌中下调,而 LHPP 沉默可促进胰腺癌的进展^[7]。人胃腺癌组织中,LHPP 表达也下调,且与胃癌的分化程度密切相关^[8]。

LHPP 在宫颈癌中的研究报道较少,ZHENG 等^[9]研究报道,LHPP 在宫颈癌中低表达,下调的 LHPP 通过调节 AKT,在宫颈癌中影响细胞增殖、转移和细胞凋亡。本研究观察了 LHPP 蛋白在宫颈癌组织中的表达情况,证实 LHPP 在宫颈癌组织中的表达下调,该结果与既往研究相符^[9]。本研究显示,随着宫颈病变程度的加重,LHPP 阳性表达率随之降低,说明 LHPP 表达与宫颈病变程度密切相关,LHPP 随宫颈病变进展表达递减。在宫颈癌患者中,LHPP 表达阳性患者ⅡA 期比例及淋巴血管侵犯率明显低于 LHPP 表达阴性患者,提示 LHPP 表达下调可增加较高肿瘤分期及淋巴血管侵犯的风险。既往研究在其他肿瘤中观察到 LHPP 表达下调增加肿瘤淋巴转移和进展风险,如胃癌、胰腺癌、结直肠癌等^[7-8,10]。

本研究证实 LHPP 表达阳性患者累积生存率高于 LHPP 表达阴性患者,且 LHPP 表达情况是宫颈癌患者 OS 的独立影响因素,LHPP 表达下调的患者死亡风险增高,预后更差,LHPP 表达可能成为宫颈癌预后标志物。

LHPP 基因位于 10 号染色体,在人脑、肾、肝和膀胱组织中普遍表达,其与肿瘤发生密切相关,被认为是抑癌基因^[11-13]。目前,LHPP 表达与宫颈癌进展的关系仍不明确。多数研究支持 LHPP 阳性表达抑制了肿瘤生长和转移,是宫颈癌的抑制因子,过表达减少了细胞增殖、迁移和侵袭。ZHENG 等^[9]研究显示,过表达的 LHPP 通过促进裂解的半胱氨酸蛋白酶-3 和 PARP 诱导人宫颈癌细胞凋亡,LHPP 可阻止宫颈癌细胞增殖和转移,并触发细胞凋亡。且 ZHENG 等^[9]在体内通过抑制细胞增殖和转移、诱导

凋亡证实了 LHPP 的抗宫颈癌作用。PTEN/PI3K/AKT 信号通路直接或间接参与癌症发展,对该途径任何成分的调节异常都会导致细胞增殖失控,细胞凋亡受到抑制,细胞代谢改变和肿瘤发生^[14]。而 LHPP 在 PTEN/PI3K/AKT 信号通路的调节中具有重要作用^[15]。目前 LHPP 在宫颈癌中发挥抑癌作用的机制尚不清楚,是否通过 PTEN/PI3K/AKT 信号通路发挥抗肿瘤作用仍待体外研究证实。本研究患者 5 年 OS 率为 84.4%,与余森等^[16]报道的ⅠB~ⅡA2 期早期宫颈癌 5 年 OS 率(84.1%)相差不大。大样本量调查显示,Ⅰ~Ⅱ期早期宫颈癌 5 年疾病特异性 OS 率为 73.7%~97.8%,5 年 OS 率为 40.6%~84.5%^[17]。由于病例数不足,本研究的 OS 率符合既往研究。不同研究中 OS 率不同可能与病理选择、治疗、分化程度、淋巴血管侵犯、年龄等有关,本研究结论仍待大样本量研究证实。

综上所述,LHPP 表达与宫颈癌预后及病理相关,随着阳性率降低,死亡风险及淋巴血管侵犯风险增高。

参考文献

[1] BRAY F,REN J S,MASUYER E,et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008[J]. Int J Cancer, 2013,132(5):1133-1145.

[2] 黄良平,栗宝华. 宫颈腺癌的病因学研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2019,46(1):104-108.

[3] CUI L,FEI W,YIN Z Y,et al. Effects of the LHPP gene polymorphism on the functional and structural changes of gray matter in major depressive disorder[J]. Quant Imaging Med Surg,2020,10(1):257-268.

[4] 刘丹,王亮,邱雪杉. 组氨酸磷酸酶在肿瘤中的研究进展[J]. 解剖科学进展,2019,25(5):602-604.

[5] 金碧霞,孔为民.《国际妇产科联盟(FIGO)2018 癌症报告:子宫内膜癌诊治指南》解读[J]. 中国临床医生杂志,2019,47(10):1155-1158.

[6] 成镀,谢鹏,操寄望. 抑癌基因 LHPP 的生物信息学预测及在肝细胞癌中的表达分析[J]. 武汉大学学报(医学版),2019,40(5):756-761.

[7] 司贮元,周旭,朱化强,等. 组氨酸磷酸酶 LHPP 对胰腺癌预后的影响[J]. 中华实验外科杂志,2019,36(8):1472-1474.

[8] 李德馨,刘斌,任飞飞,等. LHPP 在人胃腺癌组织中的表达及意义[J]. 中国微生态学杂志,2019,31(5):544-549. (下转第 3158 页)

- et al. Extranodal sinus histiocytosis (Rosai-Dorfman disease) of the brain parenchyma[J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2003, 145(2): 145-149.
- [16] 罗正祥, 赵鹏来, 张岩松, 等. 原发性中枢神经系统 Rosai-Dorfman 病 3 例报告并文献复习[J]. *中华神经外科杂志*, 2014, 30(1): 59-62.
- [17] ANDRIKO J A, MORRISON A, COLEGIAL C H, et al. Rosai-Dorfman disease isolated to the central nervous system: a report of 11 cases [J]. *Mod Pathol*, 2001, 14(3): 172-178.
- [18] 赵海清, 肖伏龙, 高培毅. 中枢神经系统 Rosai-Dorfman 病的 MRI 表现[J]. *实用放射学杂志*, 2016, 32(2): 174-176.
- [19] 张家堂, 郎森阳, 蒲传强, 等. 中枢神经系统 Rosai-Dorfman 病的 CT 和 MRI 表现[J]. *中华放射学杂志*, 2008, 42(12): 1253-1256.
- [20] HUI Z, QIU L H, DOU Y F, et al. Imaging characteristics of Rosai-Dorfman disease in the central nervous system[J]. *Eur J Radiol*, 2012, 81(6): 1265-1272.
- [21] 张凯, 李传福. CT 与 MRI 表现类似脑膜瘤的 Rosai-Dorfman 病 1 例[J]. *中华放射学杂志*, 2007, 41(11): 1244.
- [22] TIAN Y, WANG J, GE J Z, et al. Intracranial Rosai-Dorfman disease mimicking multiple meningiomas in a child: a case report and review of the literature [J]. *Childs Nerv Syst*, 2015, 31(2): 317-323.
- [23] 黄荟玉, 张勇, 程敬亮, 等. 左侧颞叶孤立性 Rosai-Dorfman 病 1 例[J]. *中国医学影像技术*, 2019, 35(8): 1279.
- [24] 王德林, 邱政, 陈晟, 等. 1 例误诊为脑膜瘤的颅内 Rosai-Dorfman 病报道及文献复习[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18(11): 1159-1160.
- [25] UTIKAL J, UGUREL S, KURZEN H, et al. Imatinib as a treatment option for systemic non-Langerhans cell histiocytoses [J]. *Arch Dermatol*, 2007, 143(6): 736-740.
- [26] STEPHEN J S, TRAN H D, JEREMY J, et al. Clofarabine salvage therapy in refractory multifocal histiocytic disorders, including Langerhans cell histiocytosis, juvenile xanthogranuloma and Rosai-Dorfman disease [J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2014, 61(3): 479-487.
- [27] PETZOLD A, THOM M, POWELL M, et al. Relapsing intracranial Rosai-Dorfman disease [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2001, 71(4): 538-541.

(收稿日期: 2020-11-10 修回日期: 2021-04-18)

(上接第 3153 页)

- [9] ZHENG J L, XUE D, CHEN H L, et al. Down-regulation of LHPP in cervical cancer influences cell proliferation, metastasis and apoptosis by modulating AKT [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 503(2): 1108-1114.
- [10] HOU B, LI W, LI J H, et al. Tumor suppressor LHPP regulates the proliferation of colorectal cancer cells via the PI3K/AKT pathway [J]. *Oncol Rep*, 2020, 43(2): 536-548.
- [11] 郭丽, 刘红, 楚蔚昕, 等. LHPP 对上皮性卵巢癌恶性行为的影响及其机制研究[J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(7): 515-519.
- [12] 司贮元, 周旭, 朱化强, 等. 组氨酸磷酸酶 LHPP 对胰腺癌预后的影响[J]. *中华实验外科杂志*, 2019, 36(8): 1472-1474.
- [13] SRAVANTH K H, COLOMBI M, STEPHEN R F, et al. The protein histidine phosphatase LHPP is a tumour suppressor [J]. *Nature*, 2018, 555(7698): 678-682.
- [14] SUN W, QIAN K, GUO K, et al. LHPP inhibits cell growth and migration and triggers autophagy in papillary thyroid cancer by regulating the AKT/AMPK/mTOR signaling pathway [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2020, 52(4): 382-389.
- [15] LI YS, XIN Z, ZHOU X G, et al. LHPP suppresses bladder cancer cell proliferation and growth via inactivating AKT/p65 signaling pathway [J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(7): BSR20182270.
- [16] 余淼, 冉立, 常建英, 等. 淋巴结转移和淋巴结阳性比率对早期宫颈癌预后的影响分析[J]. *中国临床医生杂志*, 2020, 48(6): 733-736.
- [17] 方丽. 利用 SEER 数据库分析绝经后妇女早期宫颈癌患者的预后因素[J]. *中国卫生统计*, 2019, 36(5): 690-694.

(收稿日期: 2021-01-18 修回日期: 2021-06-05)