



· 论 著 ·

# miR-503靶向TLR4对前列腺癌多西他赛耐药的影响

周 舰, 张朝阳, 孙 伟, 杨 军, 张志超, 戚晓红

武汉市第三医院泌尿外科, 湖北 武汉 430060

**[摘要]** 背景与目的: 在前列腺癌标准化疗方案中, 多西他赛 (docetaxel, DTX) 引起的化疗耐药是引起患者死亡的重要原因之一, 然而DTX引起的化疗耐药相关机制尚未知。探讨前列腺癌DTX耐药的作用机制。方法: 收集2016年6月—2019年6月在武汉市第三医院进行化疗的40例患者, 包括20例DTX耐药和20例DTX敏感患者。人前列腺癌细胞系PC-3在一系列逐渐增加的DTX浓度梯度处理下形成耐药株PC-3/DTX。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR) 检测miR-503和TLR4 mRNA的表达, 采用蛋白质印迹法 (Western blot) 检测TLR4蛋白的水平, 采用双荧光素酶报告基因检测miR-503和TLR4的相互作用, 采用四甲基偶氮唑蓝 (methyl thiazolyl tetrazolium, MTT) 法检测细胞活力, 采用流式细胞术检测细胞凋亡。结果: 前列腺癌耐药患者组织和耐药细胞系中miR-503的表达较敏感组显著降低 ( $P=0.013$ ), 而TLR4显著增加 ( $P=0.0056$ )。过表达miR-503显著抑制耐药细胞的增殖, 促进凋亡, 同时抑制耐药相关蛋白MDR-1的表达, 而过表达TLR4则促进细胞的增殖, 抑制凋亡, 促进耐药相关蛋白MDR-1的表达。结论: miR-503通过靶向调控TLR4的表达影响前列腺癌的DTX耐药。

**[关键词]** 前列腺癌; miR-503; TLR4; 多西紫杉醇; 耐药

DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.11.002

中图分类号: R737.25 文献标志码: A 文章编号: 1007-3639(2020)11-0858-07

**Effects of miR-503 targeting TLR4 on drug resistance to docetaxel in prostate cancer** ZHOU Jian, ZHANG Chaoyang, SUN Wei, YANG Jun, ZHANG Zhichao, QI Xiaohong (Department of Urology, Wuhan Third Hospital, Wuhan 430060, Hubei Province, China)

Correspondence to: ZHOU Jian E-mail: tancan73012@126.com

**[Abstract]** **Background and purpose:** In the standard chemotherapy for prostate cancer, docetaxel (DTX) resistance is one of the important causes of death in patients. However, the potential mechanism of DTX chemoresistance is still unclear. Therefore, this study aimed to explore the potential mechanism of DTX resistance in prostate cancer. **Methods:** A total of 40 patients with prostate cancer who received chemotherapy in the Wuhan Third hospital, including 20 patients with resistance and 20 patients with sensitivity to DTX, were enrolled, and the tumor tissues were collected during surgery. The resistant cells PC-3/DTX were PC-3 cells induced by DTX. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RTFQ-PCR) was performed to detect the mRNA expressions of miR-503 and TLR4. Western blot was conducted to detect TLR4 protein expression. The interaction between miR-503 and TLR4 was determined by luciferase reporter assay. Cell viability and apoptosis were determined by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay and flow cytometry, respectively. **Results:** The expression of miR-503 was decreased ( $P=0.013$ ), while TLR4 was increased in the resistant tissues and cells ( $P=0.0056$ ). Overexpression of miR-503 suppressed cell viability, induced cell apoptosis, and inhibited expression of drug resistance-related protein MDR-1. Furthermore, overexpression of TLR4 reversed the effects of miR-503 overexpression. **Conclusion:** miR-503 targets TLR4 to regulate its expression, and affects resistance to DTX in prostate cancer.

**[Key words]** Prostate cancer; miR-503; TLR4; Docetaxel; Resistance

前列腺癌是一种多发于老年男性的上皮细胞恶性肿瘤, 发病率在全球男性恶性肿瘤中居

第2位<sup>[1]</sup>, 严重威胁着男性健康和生命安全。目前, 针对前列腺癌的治疗, 仍以手术联合辅助放

基金项目: 2019武汉市卫生健康委科研项目 (WX19D67)。

通信作者: 周 舰 E-mail: tancan73012@126.com

化疗的综合治疗为主。然而,临床数据显示,大量化疗药物的使用引起的多药耐药性是前列腺癌致死的一个重要因素<sup>[2]</sup>,这也给前列腺癌的治疗带来了很大困难。

多西他赛(docetaxel, DTX)属于紫杉醇类抗癌药物。在前列腺癌患者治疗过程中,失去手术机会的患者逐渐对激素产生非依赖性<sup>[3]</sup>,以DTX为代表的标准化疗方案可以控制前列腺癌患者的疼痛、提高生活质量。但由于化疗中DTX的大量使用引起肿瘤的耐药效应,耐药患者的中位生存时间亦不超过18个月。因此,深入研究DTX引起的耐药机制将为前列腺癌的临床治疗提供理论基础。

miRNA是一类长度约为22个核苷酸的非编码RNA,广泛参与基因表达的调节,以及细胞生长、分化、凋亡等重要的细胞生命活动。研究发现,miR-503介导卵巢癌的顺铂耐药性<sup>[4]</sup>,然而其在前列腺癌DTX耐药性形成中的作用及其可能机制尚未知。本研究通过检测miR-503在前列腺癌DTX耐药肿瘤组织中的表达情况,并结合体外研究观察miR-503对前列腺癌中DTX耐药的调控作用和潜在机制,有望为前列腺癌的临床治疗提供潜在的作用靶点和理论依据。

## 1 材料和方法

### 1.1 一般材料

收集2016年6月—2019年6月在武汉市第三医院进行化疗的患者,其中DTX耐药和DTX敏感患者的新鲜肿瘤组织各20例,患者接受根治性前列腺切除术取出标本。入选标准:所有患者均有完整的病理学资料,排除合并其他肿瘤、免疫性疾病及内分泌疾病患者,患者只接受DTX化疗而未接受其他治疗。本研究完全按照武汉市第三医院伦理委员会的要求进行,所有参与者均知情同意本研究。

### 1.2 细胞培养

人前列腺癌细胞系PC-3购自美国典型培养物保藏中心(American Type Culture Collection, ATCC),其耐药株PC-3/DTX是PC-3在一系列逐渐增加的DTX浓度梯度处理下建立的。DTX的初

始浓度为5 nmol/L,终止浓度为50 nmol/L,每个浓度的DTX温育细胞3 d。DTX耐药性的获得是通过细胞的增殖和凋亡情况,以及对耐药蛋白MDR-1表达水平进行检测而确定的。PC-3和获得的PC-3/DTX均培养在不含DTX、含有10%胎牛血清的RPMI-1640细胞培养基中,培养条件为37℃、CO<sub>2</sub>体积分数为5%。

### 1.3 实时荧光定量聚合酶链反应(real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction, RTFQ-PCR)

利用TRIzol裂解液(美国Invitrogen公司)裂解细胞,通过RNA提取试剂盒(美国Sigma-Aldrich公司)提取组织或细胞的总RNA。RNA定性定量后,利用反转录试剂盒以RNA为模板合成cDNA。RTFQ-PCR依据试剂盒说明书制备反应体系,并于美国ABI公司7500型RTFQ-PCR仪上进行反应。本研究所需特异性引物由生工生物工程(上海)股份有限公司设计并合成。以U6作为miRNA内参,GAPDH作为mRNA的内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 方法计算相对表达量。

### 1.4 蛋白质印迹法(Western blot)检测蛋白表达

收集肿瘤组织或细胞,胰酶消化并用预冷的磷酸盐缓冲液(phosphate-buffered saline, PBS)洗涤,加入RIPA裂解液裂解组织和细胞,4℃条件下以12 000 r/min离心10 min,收集含蛋白样品的上清液。取样本在10%十二烷基硫酸钠聚丙烯酰胺凝胶电泳(sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis, SDS-PAGE)上进行电泳;将分离后的蛋白转至聚偏二氟乙烯[poly(vinylidene fluoride), PVDF]膜上,用TBST配制的5%脱脂奶粉封闭2 h后,4℃条件下与一抗(anti-TLR4)温育过夜;24 h后,PVDF膜与辣根过氧化物酶标记的二抗于室温条件下温育2 h。根据超敏电致化学发光(electrochemiluminescence, ECL)试剂盒说明书将A、B液混合均匀涂在PVDF膜上,暗室静置3~5 min,通过凝胶成像仪检测。GAPDH作为参照,计算蛋白表达水平。

### 1.5 四甲基偶氮唑蓝(methyl thiazolyl tetrazolium, MTT)法检测细胞活力

将对数期细胞配制成悬液后,在培养板的

每孔中加入100  $\mu\text{L}$ , 使待测细胞的密度为5 000~10 000个细胞/孔。将接种好的细胞培养在培养箱中, 在37  $^{\circ}\text{C}$ 、 $\text{CO}_2$ 体积分数为5%的条件下温育16~48 h。每孔加入10  $\mu\text{L}$  MTT溶液(5 mg/mL, 即0.5%MTT), 继续培养4 h后终止培养, 用二甲亚砜(dimethyl sulfoxide, DMSO)溶解结晶。

### 1.6 流式细胞术检测细胞凋亡

收集细胞并用不含乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetraacetic acid, EDTA)的0.25%胰酶消化, 收集细胞, 1 000 r/min离心5 min, 冰PBS洗2遍, 用100  $\mu\text{L}$  1 $\times$ 结合缓冲液重悬, 分别加入2.5  $\mu\text{L}$  Annexin V-FITC和1  $\mu\text{L}$  碘化丙啶(propidium iodide, PI), 混匀, 室温避光温育15 min, 加入200  $\mu\text{L}$  1 $\times$ 结合缓冲液, 样品置冰上, 1 h内用流式细胞仪检测细胞凋亡情况, 原始数据采用FlowJo 7.6流式分析软件进行分析。

### 1.7 双荧光素酶报告基因实验

根据生物信息学预测的结果, 在生工生物工程(上海)股份有限公司合成TLR4野生型(wild-type, WT)和突变型(mutant, MUT)的基因片段。合成的基因片段克隆到pUC57载体制备含有目的基因的质粒, 随后利用细胞转染试剂盒Lipofectamine<sup>TM</sup>2000把质粒转到PC-3细胞中。按照Dual-Luciferase<sup>®</sup> Reporter Assay System

试剂盒说明书检测荧光素酶活性。

### 1.8 统计学处理

使用SPSS 19.0软件对数据进行分析。数据使用 $\bar{x} \pm s$ 来描述。两组间比较采用 $t$ 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。所有数据均重复3次。

## 2 结 果

### 2.1 DTX耐药患者肿瘤组织中miR-503和TLR4的表达

临床收集DTX耐药和DTX敏感的前列腺癌患者肿瘤组织, RTFQ-PCR检测miR-503和TLR4的表达水平。结果显示, DTX耐药前列腺癌患者肿瘤组织中miR-503的相对表达量为 $0.33 \pm 0.06$ , 而敏感患者肿瘤组织中的相对表达量为 $1.00 \pm 0.26$ , 差异有统计学意义( $P = 0.013$ , 图1A)。此外, DTX耐药前列腺癌患者肿瘤组织中TLR4的相对表达量为 $3.57 \pm 0.68$ , 而敏感患者肿瘤组织中的相对表达量为 $1.00 \pm 0.46$ , 差异有统计学意义( $P = 0.0056$ , 图1B)。Western blot随机检测了6份敏感组和6份耐药组肿瘤样本, 结果显示, TLR4的表达在DTX耐药前列腺癌患者肿瘤组织中显著增加( $P < 0.05$ , 图1C)。相关性分析显示, 两者呈显著负相关(图1D)。

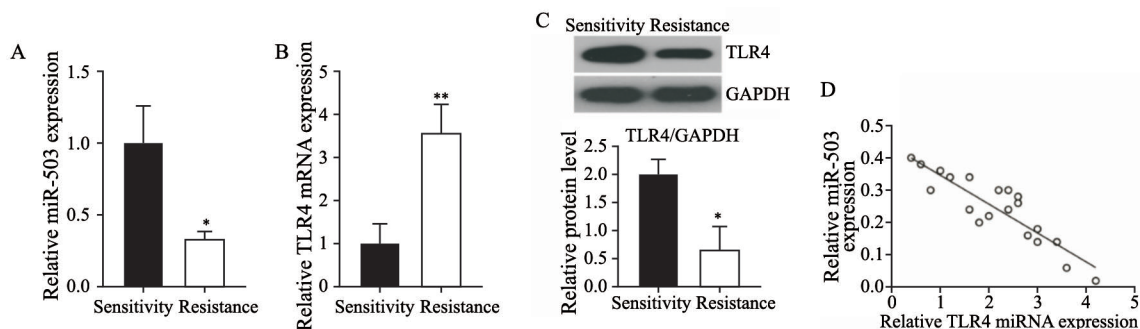


图1 前列腺癌的DTX耐药和敏感患者肿瘤组织中miR-503和TLR4的表达

Fig. 1 Expressions of miR-503 and TLR4 in tumor tissues of prostate cancer patients with resistance and sensitivity to DTX

A: miR-503 expression in resistant tumor tissues was detected by RTFQ-PCR; B: TLR4 expression in resistant tumor tissues was detected by Western blot; C: TLR4 expression in resistant tumor tissues was detected by Western blot; D: Correlation between the expressions of miR-503 and TLR4. \*:  $P < 0.05$ , \*\*:  $P < 0.01$

### 2.2 DTX耐药细胞中miR-503和TLR4的表达

收集DTX耐药的PC-3/DTX细胞以及DTX

敏感的PC-3细胞, RTFQ-PCR检测miR-503和TLR4的研究水平。结果显示, PC-3/DTX中miR-503的相对表达 $0.47 \pm 0.15$ , 而PC-3中

的相对表达为 $1.00 \pm 0.26$ ，差异有统计学意义 ( $P=0.039$ ，图2A)。此外，PC-3/DTX中TLR4的相对表达量为 $3.07 \pm 0.55$ ，而PC-3中的

相对表达量为 $1.00 \pm 0.46$ ，差异有统计学意义 ( $P=0.008$ ，图2B)。Western blot检测TLR4的表达在PC-3/DTX中显著增加 (图2C)。

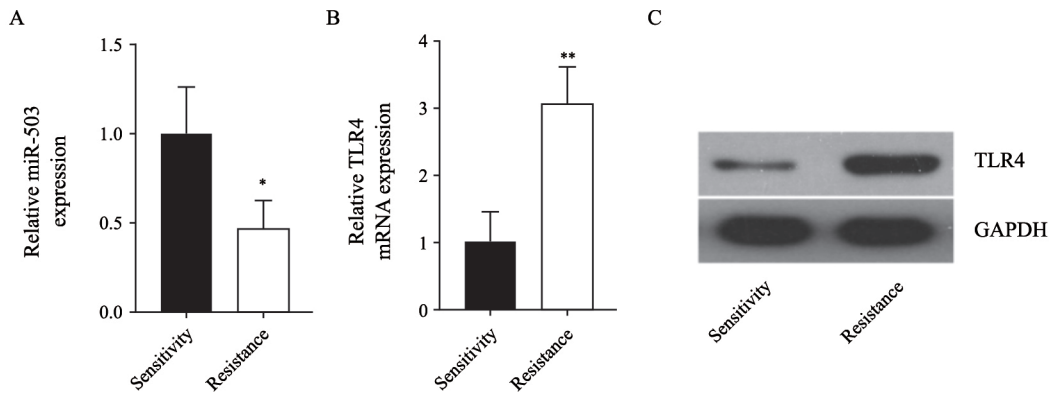


图2 前列腺癌的DTX耐药和敏感细胞中miR-503和TLR4的表达

Fig. 2 Expressions of miR-503 and TLR4 in tumor cells of prostate cancer patients with resistance and sensitivity to DTX

A: miR-503 expression in resistant tumor cells was detected by real-time PCR; B: TLR4 expression in resistant tumor cells was detected by Western blot; C: TLR4 expression in resistant tumor cells was detected by Western blot. \*:  $P<0.05$ , \*\*:  $P<0.01$

### 2.3 miR-503靶向调控TLR4的表达

TargetsCan.org在线预测显示，miR-503与TLR4 3'非翻译区 (3' untranslated region, 3'UTR) 存在结合位点 (图3A)。双荧光素酶

报告基因实验证实，转染野生型TLR4 3'UTR的miR-503 mimic显著抑制细胞的荧光素酶活性，而转染突变型TLR4 3'UTR的miR-503 mimic不影响细胞的荧光素酶活性 ( $P<0.01$ ，图3B)。

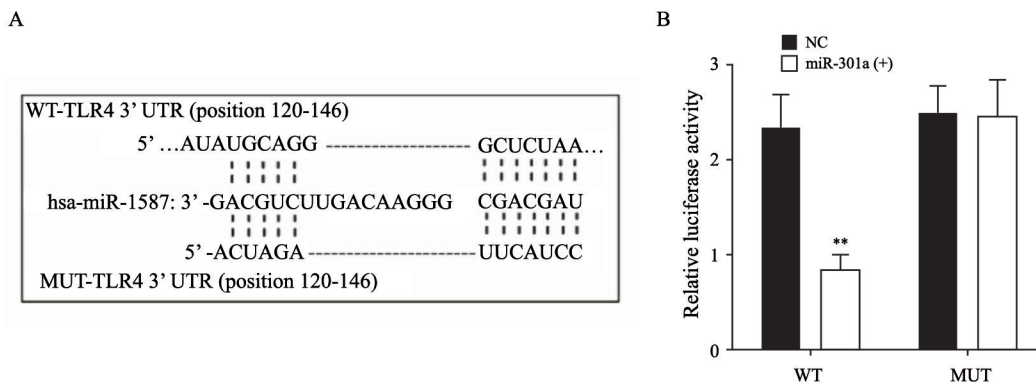


图3 miR-503和TLR4的相互作用

Fig. 3 Interaction between miR-503 and TLR4

A: Online prediction of the binding sites between miR-503 and TLR4 3'UTR; B: Luciferase reporter assay demonstrated the interaction between miR-503 and TLR4. \*\*:  $P<0.01$

### 2.4 miR-503通过TLR4调控前列腺癌细胞DTX耐药性

首先观察miR-503对PC-3细胞增殖和凋亡的影响，结果显示，过表达miR-503显著抑制细胞增殖 ( $P<0.05$ ，图4A)，同时促进细胞凋亡 ( $P<0.05$ ，图4B)。随后，进一步观察miR-503对耐药细胞株增殖和凋亡的影响，经DTX处理获得的耐药株PC-3/DTX，转染miR-503的过表达载体。24 h后检测结果显示，过表达

miR-503显著抑制耐药细胞增殖 ( $P<0.01$ ，图5A)，同时促进细胞凋亡 ( $P<0.01$ ，图5B)。当耐药株PC-3/DTX同时转染miR-503和TLR4的过表达载体后，细胞增殖受到促进 ( $P<0.01$ ，图5C)，而细胞凋亡受到抑制 ( $P<0.01$ ，图5D)。此外，过表达miR-503抑制耐药相关蛋白MDR-1的表达，但同时转染TLR4的过表达载体则逆转了miR-503过表达对耐药相关蛋白的作用 (图5E)。

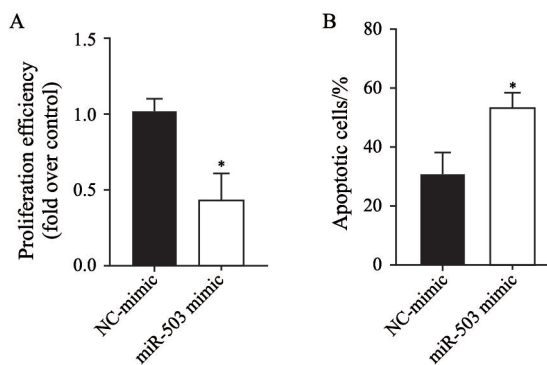


图4 过表达miR-503对前列腺癌细胞增殖和凋亡的影响

Fig. 4 Effect of miR-503 overexpression on cell proliferation and migration

A: Overexpression of miR-503 on PC-3 cell proliferation; B: Overexpression of miR-503 on PC-3 cell apoptosis. \*:  $P < 0.05$

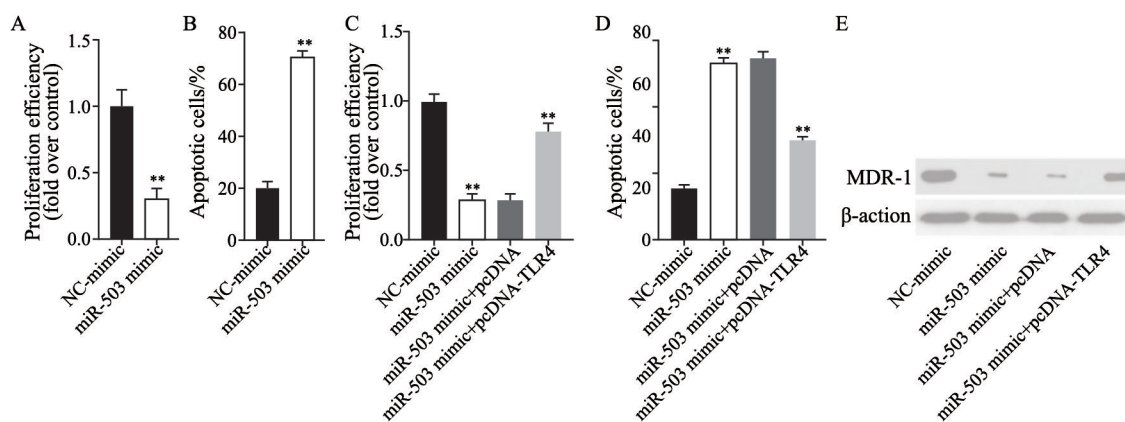


图5 miR-503和TLR4对耐药细胞增殖、凋亡和耐药蛋白表达的影响

Fig. 5 Effects of miR-503 and TLR4 on cell proliferation, apoptosis and resistance-related protein expression in resistant cells

A: Cell proliferation was detected by MTT assay in cells; B: Cell apoptosis was determined by flow cytometry in cells pretreated by miR-503 overexpression; C: Overexpression of TLR4 reversed the effect of miR-503 overexpression on cell proliferation; D: Overexpression of TLR4 reversed the effect of miR-503 overexpression on cell apoptosis; E: Overexpression of TLR4 reversed the effect of miR-503 overexpression on resistance-related protein expression. \*\*:  $P < 0.01$

### 3 讨 论

肿瘤多药耐药性的机制非常复杂。在前列腺癌中参与耐药性的调控因子有多种, 其中非编码RNA、转录因子、多药耐药相关分子等均发挥着重要作用。尽管部分耐药性的分子机制一直被研究, 然而由于前列腺癌耐药性本身的复杂性及已有研究的局限性, 现有研究结果无法满足临床的需求, 因此, 深入研究前列腺癌耐药性产生的分子机制对于前列腺癌的临床治疗具有重要意义。

DTX抗癌的作用机制主要是通过与 $\beta$ -微管蛋白结合, 促进微管蛋白的聚合、抑制微管解聚,

在S期、G<sub>2</sub>期和M期阻滞细胞的有丝分裂, 最终导致细胞死亡<sup>[5]</sup>。前期有研究<sup>[6]</sup>也证实DTX可显著促进前列腺癌细胞的凋亡, 但由于化疗中DTX的大量使用引起肿瘤的耐药效应, 进而加速了患者的死亡进程。多药耐药蛋白-1 (multidrug resistant protein-1, MDR-1) 是一个重要的耐药标志性分子。既往研究报道, MDR-1敲除可逆转卵巢癌的多药耐药性<sup>[7]</sup>。此外MDR-1和MDR-3基因沉默可逆转卵巢癌上皮细胞对DTX的耐药作用。本研究观察了前列腺癌中DTX耐药过程中MDR-1的表达情况, 该结果将会对临床前列腺癌耐药的预防和诊断提供理论基础。

miRNA在生物进化中比较保守, 广泛参与基

因表达的调节,以及细胞生长、分化、凋亡等重要的细胞生命活动。研究显示,miRNA在肿瘤耐药的发生、发展中也发挥着重要作用,例如,miR-205通过靶向调控ERBB受体反馈抑制剂1(ERBB receptor feedback inhibitor 1, ERFFI1)和促进表皮生长因子受体(epidermal growth factor receptor, EGFR)信号活性介导甲硫氨酸抑制剂的耐药<sup>[8]</sup>。已有研究报道,在前列腺癌肿瘤组织和细胞中miR-503低表达<sup>[9-10]</sup>。本研究发现,在前列腺癌中DTX耐药的临床组织和细胞系中miR-503的表达均显著降低,表明它可能介导前列腺癌的DTX耐药性。

Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)属于模式识别受体,在机体的免疫调节过程中发挥着重要作用。TLRs介导的信号转导通路可以活化树突状细胞,进而增强宿主细胞对肿瘤免疫应答的能力。研究<sup>[11-12]</sup>发现,部分TLRs基因多态性与多种肿瘤的发生相关,其中包括前列腺癌。TLR4是一类较为保守的受体家族,体外激活TLR4的肿瘤细胞在进入体内后可以抑制肿瘤细胞的增殖,同时还可以改变树突状细胞的成熟状态,进而抵抗肿瘤的免疫反应<sup>[13]</sup>。TLR4在前列腺癌患者体内高表达<sup>[14-15]</sup>,且高表达的TLR4促进前列腺癌的DTX耐药<sup>[16]</sup>。本研究显示,在前列腺癌DTX耐药的临床组织和细胞中,TLR4的表达均较对照组显著升高。此外,机制研究显示,TLR4 3'UTR与miR-503存在结合位点。双荧光素酶报告基因实验显示,miR-503可靶向调控TLR4的表达。此外,过表达miR-503显著抑制耐药细胞的增殖,促进其凋亡,并且降低耐药蛋白MDR-1的表达,而过表达TLR4则可逆转miR-503过表达对细胞的作用,进一步证实miR-503可通过TLR4调控前列腺癌的DTX耐药性。

综上所述,前列腺癌的DTX耐药患者肿瘤组织和细胞系中miR-503的表达降低,TLR4的表达升高。过表达miR-503显著抑制耐药细胞的增殖,促进其凋亡。TLR4是miR-503的一个靶蛋白,过表达TLR4可逆转过表达miR-503对耐药细

胞增殖和凋亡的作用。本研究结果揭示了前列腺癌中DTX耐药的潜在作用机制,有望为前列腺癌的临床治疗提供新的靶点。

#### [参 考 文 献]

- [1] DARR C, KRAFFT U, HADASCHIK B, et al. The role of YKL-40 in predicting resistance to docetaxel chemotherapy in prostate cancer [J]. *Urol Int*, 2018, 101(1): 65-73.
- [2] GALSKY M D, VOGELZANG N J. Docetaxel-based combination therapy for castration-resistant prostate cancer [J]. *Ann Oncol*, 2010, 21(11): 2135-2144.
- [3] ZHU Y, YANG X Q, HAN C T, et al. Pathological features of localized prostate cancer in China: a contemporary analysis of radical prostatectomy specimens [J]. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0121076.
- [4] WU D, LU P, MI X, et al. Downregulation of miR-503 contributes to the development of drug resistance in ovarian cancer by targeting PI3K p85 [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(3): 699-707.
- [5] ZAFFARONI N, SILVESTRINI R, ORLANDI L, et al. Induction of apoptosis by taxol and cisplatin and effect on cell cycle-related proteins in cisplatin-sensitive and -resistant human ovarian cells [J]. *Br J Cancer*, 1998, 77(9): 1378-1385.
- [6] 周 舰, 张景宇, 杨 军, 等. 多西紫杉醇对前列腺癌细胞增殖与凋亡的影响 [J]. *中国生化药物杂志*, 2010, 31(4): 265-266.  
ZHOU J, ZHANG J Y, YANG J, et al. Role of docetaxel on cell proliferation and apoptosis of prostate cancer [J]. *Chin J Biochem Pharm*, 2010, 31(4): 265-266.
- [7] ZHANG H, WANG J, CAI K, et al. Downregulation of gene *MDR1* by shRNA to reverse multidrug-resistance of ovarian cancer A2780 cells [J]. *J Cancer Res Ther*, 2012, 8(2): 226-231.
- [8] MIGLIORE C, MORANDO E, GHISO E, et al. miR-205 mediates adaptive resistance to MET inhibition via ERFFI1 targeting and raised EGFR signaling [J]. *EMBO Mol Med*, 2018, 10(9): e8746.
- [9] GUPTA G, CHELLAPPAN D K, DE JESUS ANDREOLI PINTO T, et al. Tumor suppressor role of miR-503 [J]. *Panminerva Med*, 2018, 60(1): 17-24.
- [10] CHI Y, DING F, ZHANG W, et al. MicroRNA-503 suppresses the migration, proliferation and colony formation of prostate cancer cells by targeting tumor protein D52 like 2 [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(1): 473-478.
- [11] SRIVASTAVA K, SRIVASTAVA A, KUMAR A, et al. Significant association between toll-like receptor gene polymorphisms and gallbladder cancer [J]. *Liver Int*, 2010, 30(7): 1067-1072.

- [ 12 ] ZHU L, YUAN H, JIANG T, et al. Association of TLR2 and TLR4 polymorphisms with risk of cancer: a meta-analysis [ J ] . PLoS One, 2013, 8(12): e82858.
- [ 13 ] ROGERS E N, JONES D Z, KIDD N C, et al. Toll-like receptor-associated sequence variants and prostate cancer risk among men of African descent [ J ] . Genes Immun, 2013, 14(6): 347-355.
- [ 14 ] OU T, LILLY M, JIANG W. The pathologic role of toll-like receptor 4 in prostate cancer [ J ] . Front Immunol, 2018, 9: 1188.
- [ 15 ] JAIN S, SUKLABAIIDYA S, DAS B, et al. TLR4 activation by lipopolysaccharide confers survival advantage to growth factor deprived prostate cancer cells [ J ] . Prostate, 2015, 75 (10): 1020-1033.
- [ 16 ] ZHANG Y, WANG Y, YUAN J, et al. Toll-like receptor 4 ligation confers chemoresistance to docetaxel on PC-3 human prostate cancer cells [ J ] . Cell Biol Toxicol, 2012, 28(4): 269-277.

(收稿日期: 2020-03-17 修回日期: 2020-07-22)

## 《抗癌》杂志征稿启事

《抗癌》杂志于1988年创刊, 主管单位为上海市科学技术协会, 主办单位为上海市抗癌协会, 杂志刊号: CN31-1664/R ISSN 1008-3065。征稿栏目及内容如下。

### 一、《抗癌博客》栏目

记录癌症患者自强不息、热爱生活、勇敢面对病痛和生活压力的故事, 能够启发其他患者自信和勇敢的精神, 帮助他们建立积极、知足、感恩和达观的生活态度。可以是你的亲身经历, 也可以是医生治疗患者时的所见所闻, 或是你身边发生的故事。

### 二、《正谊明道、大医精诚》栏目

真实记录医生对患者的关怀; 或是爱岗敬业、精益求精富有专业精神的事迹, 能让更多医道同仁敬重和学习。可以讲述患者眼里的医生, 也可以记录你的同事。

以上稿件《抗癌》杂志编辑部在发表时有修改的权力, 如果不同意修改请注明, 谢谢! 欢迎各位作者踊跃投稿。

通信地址: 上海市东安路270号10号楼4楼《抗癌》杂志社 邮 编: 200032

电 话: 021-64188274; 021-64175590转83574 E-mail: anti-cancer@163.com

《抗癌》编辑部