

撤稿声明

撤稿文章名: PD-L1和PD-1在前列腺癌中的表达及其临床意义
作者: 延敏博, 练文飞, 黄书畅, 程文杰, 路静, 戴英波
* 通讯作者: yanminbo86@163.com
期刊名: 亚洲外科手术病例研究 (ACRS)
年份: 2019
卷数: 8
期数: 2
页码 (从X页到X页): 9-14
DOI (to PDF): <https://doi.org/10.12677/ACRS.2019.82002>
文章ID: 2480087
文章页面: <https://www.hanspub.org/journal/PaperInformation.aspx?paperID=30815>
撤稿日期: 2020.9.1

撤稿原因 (可多选):

- 所有作者
 部分作者:
 编辑收到通知来自于
- 出版商
 科研机构:
 读者:
 其他:

撤稿生效日期: 2020.9.1

撤稿类型 (可多选):

- 结果不实
 实验错误
 数据不一致
 分析错误
 内容有失偏颇
 其他:
- 结果不可再得
 未揭示可能会影响理解与结论的主要利益冲突
 不符合道德
- 欺诈
 编造数据
 虚假出版
 自我抄袭
 其他:
 重复抄袭
 重复发表*
- 抄袭
 侵权
 其他法律相关:
- 编辑错误
 操作错误
 无效评审
 决策错误
 其他:
- 其他原因:

出版结果 (只可单选)

- 仍然有效.
 完全无效.

作者行为 失误(只可单选):

- 诚信问题
 学术不端
 无 (不适用此条, 如编辑错误)

* 重复发表: "出版或试图出版同一篇文章于不同期刊."

历史

作者回应:作者表示文章另有他用, 主动申请撤稿。

是, 日期:

否

信息改正:经读者举报, 并联系作者核实, 该文涉嫌抄袭, 更正网站声明。

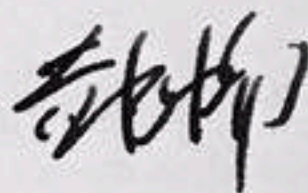
是, 日期:

否

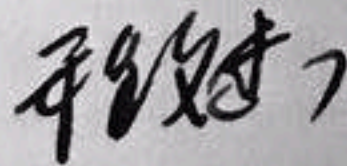
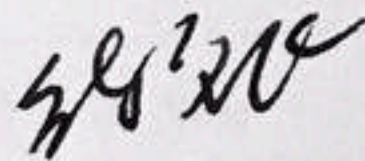
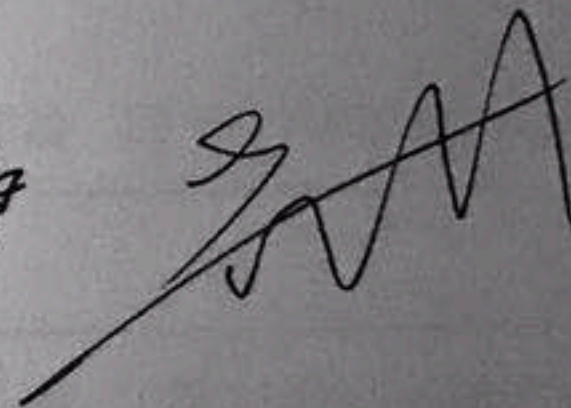
说明:

“PD-L1 和 PD-1 在前列腺癌中的表达及其临床意义”一文刊登在 2019 年 6 月出版的《亚洲外科手术病例研究》2019 年第 8 卷第 2 期第 9-14 页上。因该论文作者在统计分析的时候, 夸大了文章中的病例数量, 实际检测例数并未达到文章中的数量, 现主动要求撤稿。编委会现决定撤除此稿件, 保留原出版出处: 延敏博, 练文飞, 黄书畅, 程文杰, 路静, 戴英波. PD-L1 和 PD-1 在前列腺癌中的表达及其临床意义[J]. 亚洲外科手术病例研究, 2019, 8(2): 9-14. <https://doi.org/10.12677/ACRS.2019.82002>

所有作者签名:



路静



Expressions and Clinical Significance of PD-L1 and PD-1 in Prostate Cancer

Minbo Yan¹, Wenfei Lian¹, Shuchang Huang¹, Wenjie Cheng¹, Jing Lu^{2*}, Yingbo Dai¹

¹Department of Urology, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai Guangdong

²Department of Gastroenterology, The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Zhuhai Guangdong

Email: *yanminbo1986@163.com

Received: May 27th, 2019; accepted: Jun. 11st, 2019; published: Jun. 18th, 2019

Abstract

Objective: To explore the expressions of programmed cell death-ligand 1 (PD-L1) and programmed cell death-1 (PD-1) in prostate cancer (PCa), and the correlation between PD-L1/PD-1 expressions with the clinical pathological features of PCa. **Methods:** Data of 63 patients who underwent radical prostatectomy in Department of Urology, the Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University with PCa diagnosed by postoperative pathology from February 2014 to October 2018 were collected. We took normal prostate tissue 2 cm away from prostate cancer as a control group. The expressions of PD-L1 and PD-1 in PCa and normal prostate tissues were detected by immunohistochemistry, and the correlation between them with the clinical pathological features of PCa was analyzed. **Results:** The positive expressions of PD-L1 and PD-1 were significantly increased in 63 PCa tissues, while the expression of PD-L1 and PD-1 was not detected in normal prostate tissues ($P = 0.000$). The expressions of PD-L1 and PD-1 in lymph node metastasis group were significantly higher than those without lymph node metastasis (PD-L1: 75.00% vs 35.29%; PD-1: 66.67% vs 33.33%, $P < 0.05$). The expressions of PD-L1 and PD-1 in the bone metastasis group were also higher than that in the non-bone metastasis group (PD-L1: 75.00% vs 38.18%; PD-1: 75.00% vs 34.55%, $P < 0.05$). **Conclusion:** The high expressions of PD-L1 and PD-1 in PCa are closely related to local or distant metastasis of patients, and may be involved in immune escape of PCa.

Keywords

Prostate Cancer, PD-L1, PD-1

PD-L1和PD-1在前列腺癌中的表达及其临床意义

延敏博¹, 练文飞¹, 黄书畅¹, 程文杰¹, 路静^{2*}, 戴英波¹

*通讯作者。

文章引用: 延敏博, 练文飞, 黄书畅, 程文杰, 路静, 戴英波. PD-L1 和 PD-1 在前列腺癌中的表达及其临床意义[J]. 亚洲外科手术病例研究, 2019, 8(2): 9-14. DOI: 10.12677/acrs.2019.82002

¹中山大学附属第五医院泌尿外科, 广东 珠海

²中山大学附属第五医院消化内科, 广东 珠海

Email: *yanminbo1986@163.com

收稿日期: 2019年5月27日; 录用日期: 2019年6月11日; 发布日期: 2019年6月18日

摘要

目的: 探讨程序性死亡配体-1 (Programmed cell death-ligand 1, PD-L1)及程序性死亡受体-1 (Programmed cell death-1, PD-1)在前列腺癌中的表达水平, 及其与前列腺癌临床病理特征的相关性。方法: 收集2014年2月至2018年10月在中山大学附属第五医院泌尿外科进行前列腺癌根治术, 并经术后病理确诊的前列腺癌组织63例, 另取癌旁2 cm外前列腺组织为正常对照组。用免疫组化法检测PD-L1和PD-1在前列腺癌及正常前列腺组织中的表达情况, 并分析二者的表达与前列腺癌临床病理特征的关系。结果: 63例前列腺癌组织中, PD-L1和PD-1的阳性表达均明显增高, 而正常前列腺组织中未检测到PD-L1和PD-1表达($P = 0.000$); 有淋巴结转移的前列腺癌组织中PD-L1和PD-1的表达明显高于无淋巴结转移组 (PD-L1: 75.00% vs 35.29%; PD-1: 66.67% vs 33.33%, 均 $P < 0.05$); 有骨转移组PD-L1和PD-1的表达也高于无骨转移组 (PD-L1: 75.00% vs 38.18%; PD-1: 75.00% vs 34.55%, 均 $P < 0.05$)。结论: PD-L1和PD-1在前列腺癌中的高表达与患者局部或远处转移密切相关, 可能参与了前列腺癌的免疫逃逸。

关键词

前列腺癌, PD-L1, PD-1

Copyright © 2019 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

前列腺癌是男性泌尿生殖系统最常见的肿瘤之一, 近年来, 前列腺癌的免疫治疗成为了新的研究热点[1]。程序性死亡配体-1 (PD-L1)是近年来发现与肿瘤免疫逃逸密切相关的重要免疫抑制分子[2], 其与受体程序性死亡因子-1 (PD-1)结合后, 在T细胞免疫应答的初始阶段和效应阶段均可抑制T细胞的活化[3][4], 从而抑制T细胞介导的免疫应答。近年来, PD-L1和PD-1参与的免疫逃逸, 及其免疫学机制引起了恶性肿瘤研究领域的广泛关注, 但他们在前列腺癌中的作用尚未确定。本研究中我们应用免疫组织化学法检测PD-L1和PD-1在前列腺癌组织中的表达情况, 并探讨其临床意义。

2. 资料与方法

2.1. 临床资料

收集2014年2月至2018年10月在中山大学附属第五医院泌尿外科行前列腺癌根治术, 并经术后病理证实为前列腺腺癌的肿瘤组织63例, 另取癌旁2 cm外前列腺组织为正常对照组。纳入标准: 术前诊断为前列腺癌, 于我院行前列腺癌根治术(术式不限), 术后病理证实术前诊断。排除标准: 术前行放疗者; 术后病理排除前列腺癌者。本研究已通过医院伦理委员会审核, 所有患者均充分知情告知, 并签署知情同意书。

患者年龄 56~78 岁, 平均 68 岁。根据 PSA 不同分成三组, PSA < 10 ng/ml 者 14 例, 10~20 ng/ml 者 26 例, >20 ng/ml 者 23 例。临床分期按 2017 AJCC 标准分为三组: T2 期 38 例, T3 期 20 例, T4 期 5 例。术后病理根据 Gleason 评分不同分为三组, ≤6 分 12 例, 7 分 19 例, >7 分 32 例。其中有淋巴结转移者 12 例, 有骨转移者 8 例, 术前行新辅助内分泌治疗者 11 例。

2.2. 主要试剂

鼠抗 PD-1 (NAT) 抗体一抗、兔抗 PD-L1 (SP142) 抗体二抗、即用型快速免疫组化 MaxVision™ 检测试剂盒、DAB 显色试剂盒均购自福州迈新生物技术开发有限公司。

2.3. 免疫组化检测 PD-L1 和 PD-1 在前列腺癌及正常前列腺组织中的表达水平

所有标本经 4% 多聚甲醛固定, 石蜡包埋制备, 连续切片厚约 4 μm, 切片常规脱蜡至水, 每张组织切片上滴加过氧化物酶阻断剂, 室温下孵育 10 min, PBS 冲洗 3 次, 滴加 1 滴配置好的一抗, 各抗体工作滴度为: 鼠抗 PD-1 (NAT) 抗体(MAB-0654 0.2 ml, 1:20), 兔抗 PD-L1 (SP142) 抗体(RAB-0724 0.2 ml, 1:40); PBS 冲洗 3 次, 每张切片上滴加 50 μl MaxVision™ 试剂, 室温下孵育 15 min, 每张切片上滴加两滴新鲜配制的 DAB 显色试剂显色。自来水反复冲洗, 复染, 脱水, 透明, 封片。

所有切片均在同一条件下同一批次内完成免疫组织化学染色。PBS 代替一抗作为阴性对照。

2.4. 免疫组化结果判读

PD-L1 和 PD-1 的阳性显色是指细胞膜或细胞质中出现黄至棕褐色颗粒者[5]。在高倍镜下(400 倍)随机观察 3 个不连续视野, 计算阳性细胞占细胞总数百分比, 并结合阳性细胞表达强度对表达情况进行评分。阳性细胞百分比分级为: 阳性细胞率 ≤ 10% 为 1 分, 11%~50% 为 2 分, >50% 为 3 分; 染色强度分级如下: 无着色为 0 分, 淡黄色为 1 分, 棕黄色为 2 分, 棕褐色为 3 分; 两项评分的乘积 > 3 分为阳性表达。细胞质或细胞膜上任何一项阳性均为阳性表达; 癌细胞或癌间质浸润淋巴细胞上任何一项阳性, 该标本也为阳性表达。所有肿瘤标本的免疫组化切片均由 2 名资深病理科医生双盲独立观察。

2.5. 统计学处理

采用 SPSS 13.0 统计软件进行分析, 两组间 PD-L1 和 PD-1 表达水平的比较, 及 PD-L1 和 PD-1 表达情况与患者临床特征的关系分析采用 χ^2 检验, 以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

3. 结果

3.1. PD-L1 和 PD-1 在前列腺癌及正常前列腺组织中的表达

63 例前列腺癌组织中, PD-L1 和 PD-1 的阳性表达分别为 27 例(42.86%)和 25 例(39.68%), 而正常前列腺组织中 PD-L1 和 PD-1 均呈阴性表达。两组比较差异均有显著的统计学意义($P = 0.000$, $P = 0.000$)。

3.2. PD-L1 和 PD-1 的表达与前列腺癌临床病理特征的关系

有淋巴结转移的前列腺癌组织中 PD-L1 和 PD-1 的表达明显高于无淋巴结转移组(PD-L1: 75.00% vs 35.29%; PD-1: 66.67% vs 33.33%, 均 $P < 0.05$); 有骨转移组 PD-L1 和 PD-1 的表达也高于无骨转移组(PD-L1: 75.00% vs 38.18%; PD-1: 75.00% vs 34.55%, 均 $P < 0.05$); 这提示 PD-L1 和 PD-1 在前列腺癌中的表达与患者有无局部或远处转移密切相关。而前列腺癌中 PD-L1 和 PD-1 的表达与患者年龄、肿瘤大小、PSA 水平、Gleason 评分、临床分期以及是否接受新辅助内分泌治疗无明显相关性($P > 0.05$) (表 1)。

Table 1. Relationship between expression of PD-L1 and PD-1 and clinicopathological features in prostate cancer (n = 63)
表 1. 前列腺癌组织中 PD-L1 和 PD-1 的表达与临床病理特征的关系(n = 63)

临床病理特征	病例数	PD-L1				PD-1			
		-	+	χ^2	<i>P</i>	-	+	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				1.267	0.531			0.032	0.984
<60	8	5	3			5	3		
60~69	37	19	18			22	15		
≥70	18	12	6			11	7		
PSA (ng/ml)				0.007	0.997			1.376	0.503
<10	14	8	6			10	4		
10~20	26	15	11			16	10		
>20	23	13	10			12	11		
肿瘤大小(cm)				2.762	0.097			2.361	0.124
<2	40	26	14			27	13		
≥2	23	10	13			11	12		
TNM 分期				0.675	0.713			4.674	0.097
T2	38	22	16			26	12		
T3	20	12	8			11	9		
T4	5	2	3			1	4		
Gleason 评分				1.553	0.46			0.865	0.649
≤6	12	5	7			7	5		
7	19	11	8			10	9		
>7	32	20	12			21	11		
淋巴结转移				6.254	0.012			4.509	0.034
有	12	3	9			4	8		
无	51	33	18			34	17		
骨转移				3.866	0.049			4.775	0.029
有	8	2	6			2	6		
无	55	34	21			36	19		
新辅助内分泌治疗				2.35	0.125			0.185	0.667
有	11	4	7			6	5		
无	52	32	20			32	20		

4. 讨论

前列腺癌在全球发病率占男性恶性肿瘤第二位，全球病死率占恶性肿瘤的第五位，虽然前列腺癌在

早期通过手术或放射治疗可治愈,但许多局部晚期或转移性疾病患者仍然无法治愈[6][7]。近年来,关于前列腺癌的免疫机制研究成为了新的热点。

T 细胞介导的细胞免疫是机体抗肿瘤免疫的主要形式之一。肿瘤免疫应答的产生需要免疫系统有效识别和提呈肿瘤抗原,并活化特异性 T 细胞,从而产生免疫杀伤作用。而肿瘤细胞往往可以通过异常表达和(或)缺如某些免疫分子,使特异性 T 细胞处于无反应或免疫耐受状态,甚至导致 T 细胞凋亡,从而逃避机体的免疫杀伤作用,即发生免疫逃逸现象[8]。

程序性死亡配体 1 (Programmed death-ligand 1, PD-L1)是共刺激分子 B7 家族的新成员,它是一种 I 型跨膜糖蛋白,含 290 个氨基酸,由细胞外区、疏水跨膜区及含 30 个氨基酸的细胞质区组成,它是最近新发现的与肿瘤免疫逃逸密切相关的抑制性共刺激分子[9],正常情况下主要表达于活化的单核细胞和 DCs 表面[10]。而近期大量研究表明,PD-L1 在癌症中的过度表达与这些恶性肿瘤的不良预后和抵抗抗癌治疗有关;包括肺、肝、结肠直肠、胰腺、乳腺、宫颈、鼻咽部、食管、肾、皮肤等[11][12][13][14][15]等。

程序性死亡蛋白 1 (Programmed cell death 1, PD-1)是 PD-L1 的受体,属于 CD28 超家族成员,主要表达于活化的 T 细胞表面,其与 PD-L1 结合后,可以提供抑制性信号抑制 T 细胞的活化,诱导活化 T 细胞凋亡[16][17],从而抑制 T 细胞介导的免疫应答。有研究证实,在多种恶性肿瘤中 PD-1/PD-L1 免疫检查点可传递抑制性信号,通过抑制 T 细胞的活化致使肿瘤免疫耐受导致免疫逃逸的发生[18]。因此我们推测:前列腺癌细胞也可通过表达 PD-L1 抑制肿瘤周围微环境中的免疫 T 细胞,产生免疫逃逸,促进肿瘤的复发和进展。

在本研究中,我们应用免疫组化法检测 PD-L1 和 PD-1 在前列腺癌及正常前列腺组织中的表达情况,并分析 PD-L1 和 PD-1 的表达与前列腺癌临床病理特征的关系。结果提示,63 例前列腺癌组织中,PD-L1 和 PD-1 的阳性表达均明显增高($P = 0.000$, $P = 0.000$);在前列腺癌的临床病理特征相关因素分析中,PD-L1 和 PD-1 在有淋巴结转移或骨转移组的表达均明显高于无淋巴结或骨转移组(均 $P < 0.05$);而在年龄、PSA 水平、肿瘤大小、TNM 分期、Gleason 评分及有无新辅助内分泌治疗方面两组比较无明显统计学差异。这提示 PD-L1 和 PD-1 在前列腺癌中的表达与患者有无局部或远处转移密切相关。

Yang S 等[19]研究发现,PD-1、PD-L1 和 PD-L2 的表达可以通过建立免疫抑制肿瘤微环境来增强小鼠前列腺癌的发展。Graff JN 等[20]使用抗 PD-1 抗体 pembrolizumab 对 mCRPC 患者进行治疗(200 mg, IV, 每 3 周治疗 4 次),结果产生了意想不到的抗肿瘤活性,有 3 例患者前列腺特异抗原(PSA)快速降低至 ≤ 0.2 ng/ml。这提示 PD-1 可能在前列腺癌的发生中起重要作用。这些均与我们的研究结果相符合。

综上所述,我们认为,PD-L1 和 PD-1 在 T 细胞免疫应答的初始阶段亦参与了前列腺癌免疫逃逸的发生,这对于探索前列腺癌浸润转移的原因,并在此基础上寻求前列腺癌免疫治疗的新策略有着重要意义。而 PD-L1 和 PD-1 表达上调的具体机制尚有待进一步的深入研究。

基金项目

珠海市医学科研基金(项目编号:20181117A010004)。

参考文献

- [1] Modena, A., Ciccarese, C., Iacovelli, R., et al. (2016) Immune Checkpoint Inhibitors and Prostate Cancer: A New Frontier? *Oncology Reviews*, **10**, 293. <https://doi.org/10.4081/oncol.2016.293>
- [2] Chemnitz, J.M., Parry, R.V., Nichols, K.E., June, C.H. and Riley, J.L. (2004) SHP-1 and SHP-2 Associate with Immunoreceptor Tyrosine-Based Switch Motif of Programmed Death 1 Upon Primary Human T Cell Stimulation, but Only Receptor Ligation Prevents T Cell Activation. *The Journal of Immunology*, **173**, 945-954.

- <https://doi.org/10.4049/jimmunol.173.2.945>
- [3] Fife, B.T., Guleria, I., Gubbels Bupp, M., *et al.* (2006) Insulini-Induced Remission in New-Onset NOD Mice Is Maintained by the PD-1-PD-L1 Pathway. *The Journal of Experimental Medicine*, **203**, 2737-2747. <https://doi.org/10.1084/jem.20061577>
- [4] Tsushima, F., Yao, S., Shin, T., *et al.* (2007) Interaction between B7-H1 and PD-1 Determines Initiation and Reversal of T-Cell Anergy. *Blood*, **110**, 180-185. <https://doi.org/10.1182/blood-2006-11-060087>
- [5] Mountzios, G., Linardou, H. and Kosmidis, P. (2016) Immunotherapy in Non-Small Cell Lung Cancer: The Clinical impact of Immune Response and Targeting. *Annals of Translational Medicine*, **4**, 268. <https://doi.org/10.21037/atm.2016.06.24>
- [6] Albertsen, P. (2008) Predicting Survival for Men with Clinically Localized Prostate Cancer: What Do We Need in Contemporary Practice? *Cancer*, **112**, 1-3. <https://doi.org/10.1002/cncr.23107>
- [7] So, A., Gleave, M., Hurtado-Col, A. and Nelson, C. (2005) Mechanisms of the Development of Androgen Independence in Prostate Cancer. *World Journal of Urology*, **23**, 1-9. <https://doi.org/10.1007/s00345-004-0473-1>
- [8] Gajewski, T.F., Meng, Y. and Harlin, H. (2006) Immune Suppression in the Tumor Microenvironment. *Journal of Immunotherapy*, **29**, 233-240. <https://doi.org/10.1097/01.cji.0000199193.29048.56>
- [9] Dong, H., Strome, S.E., Salomao, D.R., *et al.* (2002) Tumor-Associated B7-H1 Promotes T-Cell Apoptosis: A Potential Mechanism of Immune Evasion. *Nature Medicine*, **8**, 793-800. <https://doi.org/10.1038/nm730>
- [10] Keir, M.E., Butte, M.J., Freeman, G.J. and Sharpe, A.H. (2008) PD-1 and Its Ligands in Tolerance and Immunity. *Annual Review of Immunology*, **26**, 677-704. <https://doi.org/10.1146/annurev.immunol.26.021607.090331>
- [11] Wang, L., Ma, Q., Chen, X., *et al.* (2010) Clinical Significance of B7-H1 and B7-1 Expressions in Pancreatic Carcinoma. *World Journal of Surgery*, **34**, 1059-1065. <https://doi.org/10.1007/s00268-010-0448-x>
- [12] Hasan, A., Ghebeh, H., Lehe, C., Ahmad, R. and Dermine, S. (2011) Therapeutic Targeting of B7-H1 in Breast Cancer. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, **15**, 1211-1225. <https://doi.org/10.1517/14728222.2011.613826>
- [13] Karim, R., Jordanova, E.S., Piersma, S.J., *et al.* (2009) Tumor-Expressed B7-H1 and B7-DC in Relation to PD-1+ T-Cell Infiltration and Survival of Patients with Cervical Carcinoma. *Clinical Cancer Research*, **15**, 6341-6347. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-09-1652>
- [14] Hsu, M.C., Hsiao, J.R., Chang, K.C., *et al.* (2010) Increase of Programmed Death-1-Expressing Intratumoral CD8 T Cells Predicts a Poor Prognosis for Nasopharyngeal Carcinoma. *Modern Pathology*, **23**, 1393-1403. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2010.130>
- [15] Loos, M., Langer, R., Schuster, T., *et al.* (2011) Clinical Significance of the Costimulatory Molecule B7-H1 in Barrett Carcinoma. *The Annals of Thoracic Surgery*, **91**, 1025-1031. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.12.041>
- [16] Seo, S.K., Seo, H.M., Jeon, H.Y., *et al.* (2006) Co-Inhibitory Role of T Cell Associated B7-H1 and B7-DC in the T-Cell Immune Response. *Immunology Letters*, **102**, 222-228. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2005.09.007>
- [17] Hinrichs, C.S., Spolski, R., Paulos, C.M., *et al.* (2008) IL-2 and IL-24 Confer-Opposing Differentiation Programs to CD8⁺ T Cells for Adoptive Immunotherapy. *Blood*, **111**, 5326-5333. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-09-113050>
- [18] 王永华. 共刺激分子 B7-H1 和 Fas1 在膀胱移行细胞癌免疫逃逸中的机制研究及临床意义[J]. 临床泌尿外科杂志, 2008, 23(9): 684-486.
- [19] Yang, S., Zhang, Q., Liu, S., *et al.* (2016) PD-1, PD-L1 and PD-L2 Expression in Mouse Prostate Cancer. *American Journal of Clinical and Experimental Urology*, **4**, 1-8.
- [20] Graff, J.N., Alumkal, J.J., Drake, C.G., *et al.* (2016) Early Evidence of Anti-PD-1 Activity in Enzalutamide-Resistant Prostate Cancer. *Oncotarget*, **7**, 52810-52817. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.10547>

知网检索的两种方式：

1. 打开知网页面 <http://kns.cnki.net/kns/brief/result.aspx?dbPrefix=WWJD>
下拉列表框选择：[ISSN]，输入期刊 ISSN：2169-253X，即可查询
2. 打开知网首页 <http://cnki.net/>
左侧“国际文献总库”进入，输入文章标题，即可查询

投稿请点击：<http://www.hanspub.org/Submission.aspx>

期刊邮箱：acrs@hanspub.org

RETRACTED