

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.04.032

前列腺癌患者组织中 RPL6 的表达及临床意义

孙铭强 张建勇 袁 瑛 姚 成 敬秀清

(广元市第一人民医院肿瘤血液科 四川 广元 628017)

摘要 目的:探讨前列腺癌患者组织中核糖体蛋白 L6(RPL6)表达,分析其对肿瘤恶性程度的评估作用。**方法:**收集 2013 年 12 月-2015 年 12 月在本院接受治疗的前列腺疾病患者 117 例,根据病理结果分为前列腺炎组 63 例、前列腺癌组 54 例;另取同期进行健康体检的健康者 80 例作为正常对照组。采用 Western-blot 法检测三组研究对象的前列腺组织 RPL6 表达,采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定血清肿瘤标志物含量,采用 RT-PCR 法检测前列腺组织增殖基因、侵袭基因 mRNA 表达,采用 Pearson 检验分析 RPL6 表达量与肿瘤恶性程度的相关关系。**结果:**前列腺癌组患者的前列腺组织 RPL6 表达量高于前列腺炎组及正常对照组($P<0.05$);前列腺癌组患者的血清前列腺特异性抗原(PSA)、前列腺特异性酸性磷酸酶(PSAP)、尿激酶型纤溶酶原激活剂(uPA)、硫氧还蛋白(TRX)含量高于前列腺炎组及正常对照组($P<0.05$);前列腺癌组患者的前列腺组织增殖基因 URG11、PTEN mRNA 表达量高于前列腺炎组及正常对照组,PRDM5 mRNA 表达量低于前列腺炎组及正常对照组,侵袭基因 IgGHG1、TMPRSS2-ER、PIK3C2B mRNA 表达量高于前列腺炎组及正常对照组($P<0.05$)。前列腺癌患者的组织 RPL6 表达量与肿瘤标志物含量、增殖及侵袭基因活性均呈直接相关关系($P<0.05$)。**结论:**高表达的 RPL6 是前列腺癌早期诊断的可靠指标,且与肿瘤恶性程度直接相关,有望成为前列腺癌辅助诊断及预后评估的重要手段。

关键词:前列腺癌;核糖体蛋白 L6;肿瘤标志物;增殖基因;侵袭基因

中图分类号:R737.25 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2018)04-745-05

Prostate Cancer: Expression and Clinical Significance of Ribosomal Protein L6

SUN Ming-qiang, ZHANG Jian-yong, YUAN Ying, YAO Cheng, JING Xiu-qing

(Department of Oncology and Hematology, The First People's Hospital of Guangyuan, Guangyuan, Sichuan, 628017, China)

ABSTRACT Objective: To study the expression of Ribosomal protein L6 (RPL6) in the tissues of patients with prostate cancer, and to evaluate the role of the protein in the grade malignancy. **Methods:** A total of 117 patients with prostate disease, who were treated in First People's Hospital of Guangyuan from December 2013 to December 2015, were selected and divided into prostatitis group ($n=63$) and prostate cancer group ($n=54$) according to pathological results; in addition, 80 healthy people who underwent physical examination at the same time were enrolled as normal control group. The expression of RPL6 in the prostate tissue of three groups was detected by Western-blot. Serum tumor markers were detected by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The levels of mRNA expression of proliferation gene and invasion gene were tested by RT-PCR. The relationship between RPL6 expression and malignant degree was analyzed by Pearson test. **Results:** The levels of RPL6 expression of prostate tissues in the prostate cancer group were higher than those in the prostatitis group and normal control group ($P<0.05$). The serum contents of prostate specific antigen (PSA), prostatic acid phosphatase (PSAP), urokinase-type plasminogen activator (uPA), and thioredoxin (TRX) in the prostate cancer group were higher than those in the prostatitis group and normal control group ($P<0.05$). The proliferation genes in the prostate tissues such as URG11 and PTEN mRNA in the prostate cancer group were higher than those in the prostatitis group and normal control group; PRDM5 mRNA expression in the prostate cancer group was lower than that in the prostatitis group and normal control group; the levels of invasion gene expression such as IgGHG1, TMPRSS2-ER, and PIK3C2B mRNA in the prostate cancer group were higher than those in the prostatitis group and normal control group ($P<0.05$). RPL6 expression in the tissues of prostate cancer patients was directly related to the content of tumor markers, proliferation and invasion genes ($P<0.05$). **Conclusion:** High expression of RPL6 is a reliable index for early diagnosis of prostate cancer, and it is directly related to the degree of malignancy, which is expected to be an important tool for the diagnosis and prognosis of prostate cancer.

Key words: Prostate cancer; Ribosomal protein L6; Tumor marker; Proliferation Gene; Invasion Gene

Chinese Library Classification(CLC): R737.25 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2018)04-745-05

前言

作者简介:孙铭强(1979-),男,本科,主治医师,从事肿瘤血液方面的研究, E-mail: otthfg@163.com

(收稿日期:2017-04-29 接受日期:2017-05-23)

前列腺癌是男性泌尿生殖系统发病率最高的恶性肿瘤性疾病之一,位居男性恶性肿瘤发病率的第六位,其发生与遗传因素、性活动、饮食习惯等均相关^[1,2]。前列腺癌早期常无症状,许多患者随肿瘤增大至压迫尿道产生进行性排尿困难方确诊,

是临床治疗困难、预后不佳的重要原因^[3,4]。既往前列腺癌诊断主要依靠直肠指诊以及血清前列腺特异性抗原(Prostate specific antigen, PSA)含量检测等,敏感度及特异度均不高^[5]。核糖体蛋白 L6(Ribosomal protein L6, RPL6)是近年颇受关注的核糖体大亚基组成蛋白,可调节细胞损伤后的再生、促进细胞增殖、参与恶性肿瘤发生发展^[6]。在 siRNA 技术下调 RPL6 表达后发现,相关肿瘤细胞的增殖能力均降低。相关研究已经在白血病、胃癌等恶性肿瘤中证实 RPL6 存在异常表达,但其在前列腺癌中的表达情况研究仍较少^[7,8]。鉴于越来越多研究证实 RPL6 可参与细胞生长、增殖、凋亡等众多生理过程,关于 RPL6 异常表达与前列腺癌发生之间的关系讨论也成为肿瘤学热点。本次研究重点检测了 RPL6 在前列腺癌、前列腺炎及正常人群中的不同表达,旨在探讨 RPL6 与前列腺癌进展及病情的关系,现汇报如下:

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2013 年 12 月 -2015 年 12 月间在本院接受治疗的前列腺疾病患者 117 例。纳入标准:(1)疾病经病理学确诊;(2)年龄 ≤ 80 周岁;(3)前列腺疾病患者首次接受系统治疗,既往未接受放疗;(4)既往 6 月内无手术史;(5)临床资料完整;(6)签署知情同意书。排除标准:(1)伴其他脏器组织原发性恶性肿瘤性疾病;(2)转移性前列腺癌;(3)伴心肝肾严重功能不全;(4)伴全身感染性疾病;(5)伴自身免疫性疾病;(6)伴精神疾患或者认知功能障碍无法配合研究进程。根据具体病理学结果分为前列腺炎组 63 例、前列腺癌组 54 例,另取同期在本院接受体检的健康者 80 例作为正常对照组。前列腺炎组患者年龄 41-78 岁,平均(62.91 $\pm$ 7.54)岁,体重 53-87kg,平均(67.37 $\pm$ 7.19)kg;前列腺癌组患者年龄 43-76 岁,平均(63.82 $\pm$ 7.09)岁,体重 54-85kg,平均(66.97 $\pm$ 7.12)kg;正常对照组年龄 40-79 岁,平均(64.32 $\pm$ 8.18)岁,体重 53-82kg,平均(68.12 $\pm$ 8.94)kg。三组研究对象的年龄、体重分布差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 Western-blot 法检测 RPL6 表达

取前列腺癌组患者的肿瘤区域活检组织标本,以及前列腺炎组、正常对照组人员的对应区域前列腺组织。取 100 mg 组织,加入蛋白抽提裂解液、超声破碎,4℃下高速离心 10 min 并取上清液,测定蛋白总浓度。5%SDS 聚丙烯酰胺凝胶电泳,5%脱脂奶粉封闭,兔抗人 RPL6 多克隆抗体 4℃孵育过夜,后加入辣根过氧化物酶标记的二抗室温孵育 1 小时,最后显影。以 GAPDH 作为内参,设置正常对照组患者的 RPL6 表达量为 100,计算前列腺炎组、前列腺癌组患者的相应 RPL6 表达量。

1.3 血清肿瘤标志物

三组研究对象入组后第 1d,抽取晨起、空腹肘静脉血 2 ml,室温静置 30 min、低速离心 10 min 并取上清液,采用酶联免疫吸附法(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, ELISA)测定血清肿瘤标志物含量,具体包括前列腺特异性抗原(PSA)、前列腺特异性酸性磷酸酶(PSAP)、尿激酶型纤溶酶原激活剂(u-PA)、硫氧还蛋白(TRX)。

1.4 RT-PCR 法检测增殖、侵袭基因 mRNA 表达

Trizol 提取组织标本总 RNA,检测浓度、纯度,75%乙醇洗涤两遍后用 DEPC 水溶解 RNA,根据反转录试剂盒操作说明将 RNA 反转录为 cDNA,根据荧光定量 PCR 试剂盒所述操作步骤进行以下体系反应:cDNA 2 μ L、Mastermix 10 μ L、5 μ mol/L 上下游引物各 0.8 μ L、去离子水 6.4 μ L,引物序列如下:(1)RPL6:上游 5'-AATGTGAGTAGTGAGTAG-3'、下游 5'-TAGCACGTACGTACGTACG3';(2)PRDM5:上游 5'-TTAGCTAGCTAGCCGTAGC-3'、下游 5'-GTGCACGCTAGCCTAGCA-3';(3)URG11:上游 5'-CGAGCTAGTCAAGTCGAT-3'、下游 5'-GTAGCAAGCTAGCTGGAG-3';(4)PTEN:上游 5'-GCGTAGCAGTCAGTAGCTG-3'、下游 5'-CGCTAGCTAGCGTAGCATG-3';(5)IgGHG1:上游 5'-GTAAGTGCAGCCGAGCATG-3'、下游 5'-AAGCTGAGGCGTCAGCGG-3';(6)TMPRSS2-ERG:上游 5'-GCCTAAGTCAGTCGGAATTTG-3'、下游 5'-ATGCGATGTAGCGCTATGC-3';(7)PIK3C2B:上游 5'-TCGTAGCTAAAGCATGCG-3'、下游 5'-AATCTGTCAAGCTAGCTAGC-3'。反应条件:94℃ 3 min $\rightarrow$ 94℃ 30s $\rightarrow$ 58℃ 30s $\rightarrow$ 72℃ 1min,40 个循环后 72℃延伸 5 min。根据所得反应曲线获得增殖基因(PRDM5、URG11、PTEN)、侵袭基因(IgGHG1、TMPRSS2-ERG、PIK3C2B)的 mRNA 含量。设置正常对照组的基因表达量为 100,计算前列腺炎组、前列腺癌组患者的相应基因表达量。

1.5 统计学方法

文中数据录入软件 SPSS20.0,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用 F 检验,两组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率表示,组间比较采用卡方检验,相关性分析采用 Pearson 检验,以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 RPL6 表达

三组研究对象的前列腺组织标本中 RPL6 表达量比较如下:正常对照组前列腺组织 RPL6 表达量(100.00 $\pm$ 9.74),前列腺炎组患者组织标本 RPL6 表达量(127.36 $\pm$ 15.98),前列腺癌组患者组织标本 RPL6 表达量(175.24 $\pm$ 20.63)。前列腺炎组、前列腺癌组患者的组织 RPL6 表达量高于正常对照组,前列腺癌组患者的组织 RPL6 表达量高于前列腺炎组患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.2 血清肿瘤标志物

三组研究对象的血清肿瘤标志物含量差异有统计学意义($P<0.05$);前列腺炎组、前列腺癌组患者的血清 PSA、PSAP、uPA、TRX 含量均高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。前列腺癌组患者的血清 PSA、PSAP、uPA、TRX 含量高于前列腺炎组患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.3 增殖基因 mRNA 表达

三组研究对象的组织增殖基因 mRNA 表达量差异有统计学意义($P<0.05$);前列腺炎组、前列腺癌组患者的组织增殖基因 PRDM5 mRNA 表达量低于正常对照组,URG11、PTEN mRNA 表达量高于正常对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。前列腺癌组患者的组织增殖基因 PRDM5 mRNA 表达量低于前列腺炎组患者,URG11、PTEN mRNA 表达量高于前列腺炎组患者,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 三组研究对象的血清肿瘤标志物含量比较($\bar{x} \pm s$)Table 1 Comparison of serum tumor markers among three groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	n	PSA($\mu\text{g/L}$)	PSAP($\mu\text{g/L}$)	uPA($\mu\text{g/L}$)	TRX($\mu\text{g/L}$)
Normal control group	80	1.53 $\pm$ 0.19	3.64 $\pm$ 0.45	6.82 $\pm$ 0.73	16.23 $\pm$ 1.88
Prostatitis group	63	2.73 $\pm$ 0.34*	9.12 $\pm$ 0.98*	11.26 $\pm$ 1.84*	24.72 $\pm$ 2.96*
Prostate cancer group	54	5.82 $\pm$ 0.67* [#]	17.84 $\pm$ 2.56* [#]	24.74 $\pm$ 4.92* [#]	45.82 $\pm$ 5.71* [#]
F		6.382	8.812	9.172	9.684
p		0.017	0.009	0.003	0.000

Note: compare with the normal control group, *P<0.05; compare with the prostatitis group, [#]P<0.05.

表 2 三组研究对象的前列腺组织增殖基因 mRNA 表达量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of proliferation gene mRNA expression in prostate tissues among three groups

Groups	n	PRDM5	URG11	PTEN
Normal control group	80	100.00 $\pm$ 10.74	100.00 $\pm$ 9.73	100.00 $\pm$ 9.73
Prostatitis group	63	76.14 $\pm$ 8.05*	152.71 $\pm$ 18.05*	147.82 $\pm$ 17.66*
Prostate cancer group	54	45.82 $\pm$ 5.76* [#]	189.63 $\pm$ 20.74* [#]	189.63 $\pm$ 24.75* [#]
F		8.394	12.184	13.284
P		0.011	0.000	0.000

Note: compare with the normal control group, *P<0.05; compare with the prostatitis group, [#]P<0.05.

2.4 侵袭基因 mRNA 表达

三组研究对象的组织侵袭基因 mRNA 表达量差异有统计学意义(P<0.05);前列腺炎组、前列腺癌组患者的组织侵袭基因 IgGHG1、TMPRSS2-ER、PIK3C2B mRNA 表达量高于正常

对照组,差异有统计学意义(P<0.05)。前列腺癌组患者的组织侵袭基因 IgGHG1、TMPRSS2-ER、PIK3C2B mRNA 表达量高于前列腺炎组患者,差异有统计学意义(P<0.05),见表 3。

表 3 三组研究对象的组织侵袭基因 mRNA 表达量比较($\bar{x} \pm s$)

Table 3 Comparison of invasion gene mRNA expression in prostate tissues among three groups

Groups	n	IgGHG1	TMPRSS2-ER	PIK3C2B
Normal control group	80	100 $\pm$ 10.71	100 $\pm$ 10.05	100 $\pm$ 11.64
Prostatitis group	63	143.26 $\pm$ 15.88*	139.57 $\pm$ 17.63*	132.74 $\pm$ 15.88*
Prostate cancer group	54	184.39 $\pm$ 23.75* [#]	182.36 $\pm$ 19.74* [#]	175.38 $\pm$ 19.72* [#]
F		11.283	13.284	12.103
P		0.000	0.000	0.000

Note: Compared with the normal control group, *P<0.05; compared with the prostatitis group, [#]P<0.05.

2.5 相关性分析

经 Pearson 检验发现:前列腺癌组患者的组织 RPL6 表达量与血清肿瘤标志物 PSA、PSAP、uPA、TRX 含量呈正相关($r=0.572, 0.618, 0.574, 0.593, P=0.011, 0.009, 0.014, 0.021$);与增殖基因 URG11、PTEN mRNA 表达量呈正相关,与 PRDM5 mRNA 表达量呈负相关($r=0.582, 0.684, -0.563, P=0.011, 0.018, 0.021$);与侵袭基因 IgGHG1、TMPRSS2-ER、PIK3C2B mRNA 表达量呈正相关($r=0.538, 0.672, 0.598, P=0.021, 0.009, 0.014$)。

3 讨论

早期诊断及早期治疗是提高前列腺癌治疗效果、改善预后的最有效手段,但多数处于早期阶段的患者无明显不适感受,

导致早期确诊率不高,寻找简单、高效的特异性肿瘤标志物是目前前列腺癌研究的重点^[9,10]。RPL6 作为核糖体的主要组成成分,已经在国内外研究中被证实参与了肿瘤细胞的增殖及凋亡^[11]。闫峰^[12]的研究显示,靶向沉默 RPL6 基因可有效抑制宫颈癌细胞增殖、诱导细胞周期阻滞及凋亡,提示 RPL6 基因具有促肿瘤细胞增殖的作用。目前关于 RPL6 与前列腺癌的相关性研究开展并不多,本次研究首先对前列腺癌、前列腺炎及正常对照组的前列腺组织 RPL6 表达量进行评估,发现前列腺癌、前列腺炎患者的目标组织中 RPL6 表达量均较正常人群高;进一步与前列腺炎患者比较发现,前列腺癌患者的肿瘤组织中 RPL6 表达量大幅增高。以上结果证实了 RPL6 在不同前列腺病变患者中存在差异性表达,提示 RPL6 表达量的检测可以作为前列腺癌早期诊断的辅助性指标^[13]。

除了癌症定性以外,具体恶性程度的明确对治疗及预后判断均有极为重要的意义,但是目前关于 RPL6 表达量与前列腺癌恶性程度之间的内在联系仍不得而知,需进一步明确 RPL6 表达量与血清肿瘤指标物、肿瘤组织增殖侵袭能力等恶性生物学行为的相关关系^[14-16]。恶性肿瘤患者血清中多存在异常分子的表达,其联合检测是目前临床最常见的肿瘤筛查手段。PSA 是最早发现的前列腺癌肿瘤标志物之一,在前列腺上皮受挤压破坏时被释放入血并导致血清 PSA 含量上升,目前仍是鉴定良恶性前列腺增生的重要指标之一^[17-19]。PSAP 也是前列腺癌筛查最常用的指标之一,赵琛^[20]的研究发现前列腺肿瘤中存在不同程度的 PSAP 水平上升。uPA 是一种丝氨酸蛋白酶,是潜在的前列腺癌生物指标,与受体 uPAR 结合后参与肿瘤发展的不同阶段^[21-22]。TRX 是具有氧化还原活性的蛋白质,在生理状态下参与细胞内环境稳态维持、细胞凋亡调控等,匡小根^[23]的研究证实前列腺癌患者血清中存在高水平的 TRX。本次研究中前列腺癌、前列腺炎患者的血清 PSA、PSAP、uPA、TRX 含量均较高,且前列腺癌患者的上述指标含量更高,这与既往报道结论基本吻合。

前列腺肿瘤组织中的增殖及侵袭相关基因表达量可直接决定疾病进展情况,也是目前公认的肿瘤恶性程度判断最可靠方式^[24]。朱寒亮等^[25]的研究发现 PTEN 基因沉默的前列腺癌患者肿瘤增殖活性降低;王洋^[26]的研究指出 PRDM5 基因可抑制前列腺癌细胞生长;潘斌^[27]发现沉默 URG11 基因可抑制前列腺癌细胞增殖并诱导其凋亡。本次研究对上述三种基因的组织 mRNA 表达量进行检测,发现前列腺炎、前列腺癌患者的组织 PRDM5 mRNA 表达量较低,URG11、PTEN mRNA 表达量较高,其中前列腺癌患者的组织 PRDM5 mRNA 表达量更低,URG11、PTEN mRNA 表达量更高。在侵袭基因表达量方面,徐亚文^[28]的研究发现 IgGHG1 基因被干扰后前列腺细胞株的侵袭能力被抑制;刘彼得^[29]的研究认为 TMPRSS2-ERG 基因可提高前列腺癌侵袭能力;洪善超^[30]的研究指出,PIK3C2B 基因沉默后前列腺癌细胞增殖及侵袭能力均减弱。本次研究中,与前列腺炎及正常对照组相比,前列腺癌组患者的组织侵袭基因 IgGHG1、TMPRSS2-ER、PIK3C2B mRNA 表达量均较高,证实以上侵袭相关基因的异常表达在肿瘤恶化中扮演的重要角色。

为了明确 RPL6 表达量与前列腺癌恶性程度间的内在联系,本次研究采用 Pearson 检验进行具体评估,结果发现:前列腺癌组患者的组织 RPL6 表达量与血清肿瘤标志物含量、增殖及侵袭基因 mRNA 表达量均具有良好的相关关系。由此,得出以下结论:高表达的 RPL6 是前列腺癌早期诊断的可靠指标,且与肿瘤恶性程度直接相关,有望成为前列腺癌辅助诊断及预后评估的重要手段,值得在日后临床实践中推广应用。

参考文献(References)

- [1] Hassanipour-Azgoni S, Mohammadian-Hafshejani A, Ghoncheh M, et al. Incidence and mortality of prostate cancer and their relationship with the Human Development Index worldwide[J]. Prostate Int, 2016, 4(3): 118-124
- [2] Gangkak G, Bhattar R, Mittal A, et al. Immunohistochemical analysis of estrogen receptors in prostate and clinical correlation in men with benign prostatic hyperplasia [J]. Investig Clin Urol, 2017, 58 (2): 117-126
- [3] Emberton M. An end to the phenomenon of 'upgrading' in early prostate cancer[J]. BJU Int, 2017, 119(4): 506-507
- [4] Fant F, Tina E, Andersson SO, et al. Early perioperative immunological effects of anaesthesia and analgesia in patients undergoing prostate cancer surgery: A randomised pilot study[J]. Eur J Anaesthesiol, 2017, 34(4): 241-243
- [5] 吴沛珊,付宜鸣,冯堃,等.PSA 相关指标对前列腺癌诊断价值的评价及比较研究[J].现代生物医学进展, 2015, 15(2): 291-293
Wu Pei-shan, Fu Yi-ming, Feng kun, et al. An Appraisive and Comparative Study on the Prostate Specific Antigen in the Diagnosis of Prostatic Cancer[J]. Progress in Modern Biomedicine, 2015, 15(2): 291-293
- [6] 张蒙,盛斌,马鹏德,等.核糖体蛋白 L6 在前列腺癌中的表达及临床意义[J].天津医药, 2016, 44(1): 75-78
Zhang Meng, Sheng Bin, Ma Peng-de, et al. Expression and clinical significance of ribosomal protein L6 in prostate cancer [J]. Tianjin Medical Journal, 2016, 44(1): 75-78
- [7] Gou Y, Shi Y, Zhang Y, et al. Ribosomal protein L6 promotes growth and cell cycle progression through upregulating cyclin E in gastric cancer cells [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2010, 393 (4): 788-793
- [8] 陈宏,姜浩,张志伟,等.人核糖体蛋白 L6 对白血病 K562/A02 细胞耐药性的影响[J].实用癌症杂志, 2006, 21(2): 117-119
Chen Hong, Jiang Hao, Zhang Zhi-wei, et al. Effect of Human Ribosomal Protein L6 on Multidrug Resistance in K562/A02 Cells[J]. The Practical Journal of Cancer, 2006, 21(2): 117-119
- [9] Rastogi A, Ali A, Tan SH, et al. Autoantibodies against oncogenic ERG protein in prostate cancer: potential use in diagnosis and prognosis in a panel with C-MYC, AMACR and HERV-K Gag [J]. Genes Cancer, 2016, 7(11-12): 394-413
- [10] Pruitt SL, Laccetti AL, Xuan L, et al. Revisiting a longstanding clinical trial exclusion criterion: impact of prior cancer in early-stage lung cancer[J]. Br J Cancer, 2017, 116(6): 717-725
- [11] Wu Q, Gou Y, Wang Q, et al. Downregulation of RPL6 by siRNA inhibits proliferation and cell cycle progression of human gastric cancer cell lines[J]. PLoS One, 2011, 6(10): e26401
- [12] 闫峰,席艳妮.siRNA 靶向抑制 RP L6 基因表达对人宫颈癌 HeLa 细胞增殖及凋亡的影响[J].临床肿瘤学杂志, 2015, 20(8): 679-684
Yan Feng, Xi Yan-ni. Effect of siRNA targeting RPL6 gene on the proliferation and apoptosis of human cervical cancer HeLa cells[J]. Chinese Clinical Oncology, 2015, 20(8): 679-684
- [13] Bennett JS, Watkins ER, Jolley KA, et al. Identifying Neisseria species by use of the 50S ribosomal protein L6 (rplF) gene [J]. J Clin Microbiol, 2014, 52(5): 1375-1381
- [14] Yang J, Gao W, Song NH, et al. The risks, degree of malignancy and clinical progression of prostate cancer associated with the MDM2 T309G polymorphism: a meta-analysis [J]. Asian J Androl, 2012, 14 (5): 726-731
- [15] Bai D, Zhang J, Xiao W, et al. Regulation of the HDM2-p53 pathway by ribosomal protein L6 in response to ribosomal stress [J]. Nucleic Acids Res, 2014, 42(3): 1799-1811
- [16] Du J, Shi Y, Pan Y, et al. Regulation of multidrug resistance by

- ribosomal protein L6 in gastric cancer cells [J]. *Cancer Biol Ther*, 2005, 4(2): 242-247
- [17] 谢冲,黄其伟,王国民,等.多种肿瘤标志物联合前列腺特异性抗原检测在前列腺癌诊断中的价值[J].*中华泌尿外科杂志*,2015,36(3): 204-208
- Xie Chong, Huang Qi-wei, Wang Guo-min, et al. Value of multi-biomarkers plus PSA in the diagnosis of prostate cancer [J]. *Chinese Journal of Urology*, 2015, 36(3): 204-208
- [18] Fleshner K, Carlsson SV, Roobol MJ. The effect of the USPSTF PSA screening recommendation on prostate cancer incidence patterns in the USA[J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(1): 26-37
- [19] Thompson IM Jr. Improved Therapy for PSA Recurrence after Prostatectomy[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(5): 484-485
- [20] 赵琛,李冬严,张振文,等.多项肿瘤标志物检测在前列腺肿瘤鉴别诊断中的意义[J].*中国老年学杂志*, 2013, 33(24): 6137-6138
- Zhao Chen, Li Dong-yan, Zhang Zhen-wen, et al. Significance of multiple tumor markers in differential diagnosis of prostate cancer[J]. *Chinese Journal of Gerontology*, 2013, 33(24): 6137-6138
- [21] Sasaki H, Klotz LH, Sugar LM, et al. A combination of desmopressin and docetaxel inhibit cell proliferation and invasion mediated by urokinase-type plasminogen activator (uPA) in human prostate cancer cells[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 464(3): 848-854
- [22] Rybarczyk P, Vanlaeys A, Brassart B, et al. The Transient Receptor Potential Melastatin 7 Channel Regulates Pancreatic Cancer Cell Invasion through the Hsp90 α /uPA/MMP2 pathway [J]. *Neoplasia*, 2017, 19(4): 288-300
- [23] 匡小根. 前列腺癌患者血浆硫氧还蛋白和前列腺特异抗原的测定及其对前列腺癌的诊断价值[J].*中国现代医学杂志*, 2015, 25(12): 77-80
- Kuang Xiao-gen. Detection of serum thioredoxin and prostate specific antigen protein and comparison of their diagnostic values for prostate cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2015, 25(12): 77-80
- [24] Zeng T, Zhu L, Liao M, et al. Knockdown of PYCR1 inhibits cell proliferation and colony formation via cell cycle arrest and apoptosis in prostate cancer[J]. *Med Oncol*, 2017, 34(2): 27
- [25] 朱寒亮,吴文起,段小鹿,等.PARP-1 抑制剂 5-AIQ 联合依托泊苷对 PC3 细胞增殖的影响[J].*海南医学*, 2013, 24(7): 937-939
- Zhu Han-liang, Wu Wen-qi, Duan Xiao-lu, et al. Effect of PARP-1 inhibitor 5-AIQ combined with Etoposide on the proliferation of prostate cancer cell line PC3[J]. *Hainan Medical Journal*, 2013, 24(7): 937-939
- [26] 王洋,夏梓元,黄美金,等.PRDM5 基因抑制前列腺癌细胞 22Rv1 生长[J].*第二军医大学学报*, 2016, 37(6): 724-728
- Wang Yang, Xia Zi-yuan, Huang Mei-jin, et al. PRDM5 gene can inhibit the growth of prostate cancer cell line 22Rv1 [J]. *Academic Journal of Second Military Medical University*, 2016, 37(6): 724-728
- [27] 潘斌,邓志海,吴友科,等.沉默 URG11 基因对前列腺癌 LNCaP 细胞增殖、迁移与侵袭的影响 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(4): 658-664
- Pan Bin, Deng Zhi-hai, Wu You-ke, et al. Effect of URG11 gene silencing on proliferation and invasion abilities of human prostate cancer cells [J]. *Chinese Journal of Pathophysiology*, 2016, 32 (4): 658-664
- [28] 徐亚文,陈盼岫,许凯,等.RNAi 干扰 IgGHG1 基因影响人前列腺癌细胞株 LNCap 及 PC3 的侵袭能力 [J]. *实用医学杂志*, 2015, (5): 715-718
- Xu Ya-wen, Chen Bin-shen, Xu Kai, et al. Effects of RNAi interference on the invasion of human prostate cancer cell line LNCap and PC3 by IgGHG1 [J].*The Journal of Practical Medicine*, 2015,(5): 715-718
- [29] 刘彼得,顾晓,周广臣,等.TMPRSS2-ERG 及 MMP-9 基因对前列腺癌侵袭性的影响[J].*基础医学与临床*, 2016, 36(4): 508-512
- Liu Bi-de, Gu Xiao, Zhou Guang-chen, et al. Effects of TMPRSS2-ERG and MMP-9 gene on the invasiveness of prostate cancer[J]. *Basic & Clinical Medicine*, 2016, 36(4): 508-512
- [30] 洪善超,韩菲菲,王婷婷,等.微小 RNA-187 对前列腺癌细胞增殖和迁移的影响[J].*中华实验外科杂志*, 2015, 32(6): 1285-1287
- Hong Shan-chao, Han Fei-fei, Wang Ting-ting, et al. Identification of microRNA-187 expression potential role in prostate cancer cell's proliferation and migration [J].*Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2015, 32(6): 1285-1287

(上接第 708 页)

- [25] Bae JW, Gwak HS, Kim S, et al. Percutaneous vertebroplasty for patients with metastatic compression fractures of the thoracolumbar spine:clinical and radiological factors affecting functional outcomes [J]. *Spine J*, 2016, 16(3): 355-364
- [26] He D, Wu L, Sheng X, et al. Internal fixation with percutaneous kyphoplasty compared with simple percutaneous kyphoplasty for thoracolumbar burst fractures in elderly patients: a prospective randomized controlled trial[J]. *Eur Spine J*, 2013, 22(10): 2256-2263
- [27] Guo Z, Yang J, Zheng Y, et al. Thoracolumbar fascia injury associated with residual back pain after percutaneous vertebroplasty: a compelling study[J]. *Osteoporos Int*, 2015, 26(11): 2709-2710
- [28] Gernsback JE, Wang MY. Percutaneous pedicle screw placement into a spinal segment previously treated with vertebroplasty: technical note[J]. *J Neurosurg Spine*, 2016, 24(5): 786-91
- [29] Gu Y, Zhang F, Jiang X, et al. Minimally invasive pedicle screw fixation combined with percutaneous vertebroplasty in the surgical treatment of thoracolumbar osteoporosis fracture [J]. *J Neurosurg Spine*, 2013, 18(6): 634-640
- [30] Fuentes S, Blondel B, Metellus P, et al. Percutaneous kyphoplasty and pedicle screw fixation for the management of thoraco-lumbar burst fractures[J]. *Eur Spine J*, 2010, 19(8): 1281-1287