

基础研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyxh.002230

血液 Rce1 蛋白在前列腺癌诊断中的临床意义

覃云朗, 刘清源, 刘恒川, 姜文成, 田雨昌, 江世浩, 王德林

(重庆医科大学附属第一医院泌尿外科, 重庆 400016)

【摘要】目的:探索血液中 Ras 转化酶 1(Ras and a-factor converting enzyme 1, Rce1)蛋白在前列腺癌(prostate cancer, PCa)诊断中的意义。**方法:**收集 2017 年 4 月至 2018 年 10 月经病理确诊的共 96 例 PCa 患者和 133 例良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)患者的血液标本,进行 Western blot 和酶联免疫吸附测定法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测,30 例泌尿结石、隐睾、精索静脉曲张患者作为对照组,分析评价血液中 Rce1 浓度值诊断 PCa 的效能。**结果:**3 组间血液 Rce1 水平差异具有统计学意义。PCa 组血液 Rce1 浓度值 $(93.25 \pm 15.14) \text{ pg}/\mu\text{L}$ 明显高于 BPH 组 $(78.37 \pm 16.91) \text{ pg}/\mu\text{L}$ 和对照组 $(77.73 \pm 12.04) \text{ pg}/\mu\text{L}$ ($P=0.000$);而 BPH 组和对照组间差异无统计学意义($P=0.843$)。同时 PCa 患者血液 Rce1 浓度值高低与 Gleason 评分及 N 分期呈正相关($P=0.030$, $P=0.039$)。血液 Rce1 截断值为 $74.98 \text{ pg}/\mu\text{L}$ 时最佳,其敏感性和特异性分别为 89.7%、46.3%。血 Rce1 与前列腺特异抗原(prostate specific antigen, PSA)联合诊断曲线下面积(area under the curve, AUC)高于单独应用($P=0.000$)。**结论:**血液 Rce1 蛋白检测有助于提高 PCa 的早期筛查率,联合应用 PSA 能够提高 PCa 的诊断效能,Rce1 可能作为 PCa 筛查和判断预后的新标志物。

【关键词】前列腺癌;良性前列腺增生;Rce1;诊断**【中图分类号】**R737.25**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2018-12-25

Clinical significance of blood Rce1 protein in the diagnosis of prostate cancer

Qin Yunlang, Liu Qingyuan, Liu Hengchuan, Jiang Wencheng, Tian Yuchang, Jiang Shihao, Wang Delin

(Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the clinical significance of Ras and a-factor converting enzyme 1 (Rce1) in the diagnosis of prostate cancer (PCa). **Methods:** Blood samples from 96 patients with PCa and 133 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) as confirmed by pathology from April 2017 to October 2018 were collected for Western blot and enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). Meanwhile, another 30 patients with urinary calculi, cryptorchidism, and varicocele were treated as normal control group. Then levels of Rce1 in the blood specimens from these groups were analyzed to evaluate its performance in the diagnosis of PCa. **Results:** The PCa group had a significantly higher level of Rce1 compared with those of the BPH group and normal control group ($93.25 \pm 15.14 \text{ pg}/\mu\text{L}$ vs. $78.37 \pm 16.91 \text{ pg}/\mu\text{L}$ and $77.73 \pm 12.04 \text{ pg}/\mu\text{L}$, $P=0.000$). However, there was no significant difference between the BPH and normal control group regarding the level of Rce1 ($P=0.843$). Meanwhile, the level of Rce1 was positively correlated with Gleason score and N stage ($P=0.030$, $P=0.039$). With the optimal cut-off value of $74.98 \text{ pg}/\mu\text{L}$, Rce1 had a sensitivity of 89.7% and a specificity of 46.3%. The area under the receiver operating characteristic curve of combined diagnosis with Rce1 and prostate specific antigen (PSA) was higher than each diagnostic method alone ($P=0.000$). **Conclusion:** Blood Rce1 test is helpful to improve the early diagnosis rate of PCa, and Rce1 combined with PSA also can improve the diagnostic efficiency of PCa. Therefore, Rce1 is deemed as a new marker for the screening for and prognosis of PCa.

【Key words】prostate cancer; benign prostate hyperplasia; Rce1; diagnosis**作者介绍:**覃云朗, Email: 76909334@163.com,

研究方向: 前列腺癌的早期诊断。

通信作者:王德林, Email: dlwangws@sina.com。**基金项目:**重庆市科技计划资助项目(编号: cstc2016shms-ztx130001);

重庆市委基础与前沿研究计划资助项目(编号: cstc2015

jcyjBx0045)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20190627.1628.008.html>

(2019-06-27)

前列腺癌(prostate cancer, PCa)目前仍为西方发达国家发病率最高的男性恶性实体肿瘤件^[1]。相较于西方发达国家,我国 PCa 的发病率处于较低水平,但是随着人民健康意识的提高和 PSA 筛查及穿刺活检的普及,PCa 发病率在近年来一直逐步提升^[2]。我国 PCa 在 2010 年发生率为 5.7/10 万男性人口,

年龄标准化死亡率为 4.56 人/10 万人口^[3];在 2015 年统计中则显示 PCa 的发病率已经达到 60.3/10 万男性人口,居泌尿系肿瘤第一位,死亡率则达到了 26.6/10 万男性人口,死亡率明显高于西方发达国家。造成该情况的原因除医疗水平差距之外,大多数患者不能够早期诊断也为原因之一^[4]。

目前 PCa 筛查主要依靠检测患者 PSA 浓度以及直肠指检,最终确诊仍需要依靠前列腺穿刺活检。临床上常将 PSA>4 ng/mL 作为怀疑患者为 PCa 的临界值。但是,在 PCa 早期,PSA 水平通常较低,尤其处于诊断灰区时,其特异性及敏感度更低^[5-7],导致患者早期诊断比较困难。因此,迫切需要一个全新且可靠的早期诊断指标来弥补 PSA 的不足。

Ras 转化酶 1(Ras and a-factor converting enzyme 1, Rce1)是近年来发现的一种新型膜内蛋白酶^[8],能够催化 CAAX 蛋白的翻译后修饰,具有广泛生物学功能,如调节 RAS 蛋白的细胞内定位功能^[9],因而被视为一种潜在的抗肿瘤靶点。本文作者团队前期研究发现 Rce1 mRNA 及蛋白在 PCa 患者临床组织标本中表达明显高于 BPH 组织标本,其表达水平与 PCa 临床 T 分期、Gleason 评分存在明显相关性,进一步发现有远处转移的 PCa 患者 Rce1 表达显著增高,并且 Rce1 高表达患者术后 5 年生存率明显低于 Rce1 低表达组,单因素及多因素分析显示 Rce1 高表达为 PCa 患者术后死亡的一个独立危险因素^[10]。因此,本文探讨 PCa 患者血液中 Rce1 浓度值能否作为其诊断标志物,为 PCa 患者的早期诊断提供帮助。

1 材料和方法

1.1 材料

1.1.1 血液来源 收集重庆医科大学附属第一医院 2017 年 4 月至 2018 年 10 月因诊断 PCa、BPH 入院的男性患者血液进行 Western blot 和 ELISA 检测分析,同期选取 30 例隐睾、精索静脉曲张、输尿管结石男性患者,无前列腺病变及无其他基础疾病,年龄小于 50 周岁,收集其血液各 30 份作为对照,并在后期实验阶段排除未进行病理确诊的 PCa 和 BPH 患者的血液标本。其中确诊 PCa 患者 96 例,血液标本 90 份,均检测记录其 tPSA、游离前列腺特异性抗原(free prostate specific antigen, fPSA)、f/t 值,其中 85 例同时有相应血液标本及 TNM 分期;确诊 BPH 患者 133 例,血液标本 93 份,收集其 tPSA、fPSA、f/t 值。本研究获得重庆医科大学附属第一医院伦理委员会批准(伦理批号:2018-69),患者均签署相关知情同意书。

1.1.2 试剂 用于提取全蛋白的试剂盒购自上海贝博生

物有限公司,用于 Western blot 的多克隆兔抗人 Rce1 抗体(一抗)购自 Lifespan 公司,兔抗人 β -actin 抗体及 BCA 试剂盒购自上海碧云天公司,Western blot 凝胶试剂盒购自南京金斯瑞生物科技有限公司,电发光液 Western Bright Sirius HRP substrate 购自 Advansta 公司,ELISA 试剂盒购自江苏酶标生物科技有限公司。

1.2 方法

1.2.1 收集患者血液标本 收集患者血液后,按照全蛋白抽提试剂盒说明书进行提取,主要步骤包括:取 250 μ L 全血与 250 μ L 提取液充分混合在 4 $^{\circ}$ C 条件下振荡 20 min,4 $^{\circ}$ C, 14 000 g 条件下离心 10 min,取上清保存于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱。

1.2.2 Western blot 因全血提取蛋白浓度过高,在煮沸变性时易形成胶冻样,故稀释 8 倍后利用 BCA 法测 OD 值检测蛋白浓度,1/4 体积 Loading Buffer,100 $^{\circ}$ C 蛋白变性 5 min。制胶后蛋白上样电泳,转膜封闭一抗 4 $^{\circ}$ C 过夜,二抗 37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h,洗膜后电化学发光显影,暗室下凝胶成像仪发光,以 Rce1 与 β -actin 条带灰度值比表示 Rce1 蛋白相对表达水平。实验重复 3 次。

1.2.3 ELISA 按照人 Rce1 ELISA 试剂盒说明书进行,主要步骤包括:室温下复温 30 min,按倍比稀释法配置标准品加样;分别设空白孔、标准孔,均为 2 复孔,空白孔不加样品及酶标试剂,其余各步骤均同标准孔,待测样品孔设 3 复孔;标准孔加样 50 μ L,待测样品孔中加入样品稀释液及样品各 25 μ L,轻摇混匀封膜后,37 $^{\circ}$ C 温育 30 min,洗板 5 次。除空白孔外,每孔准确加入酶标试剂 50 μ L,封膜后 37 $^{\circ}$ C 温育 30 min。洗板 5 次,每孔准确加入显色液 A 50 μ L,再加入显色液 B 50 μ L,轻摇混匀 37 $^{\circ}$ C 避光显色 10 min,每孔加入终止液 50 μ L,15 min 内以空白孔调零,450 nm 波长测量每孔吸光度(absorbance, A)值。

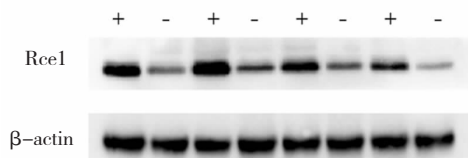
1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 进行统计分析,计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,服从正态分布资料,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间比较采用方差分析,进一步组间两两比较采用 SNK-*q* 法。如资料不服从正态分布,则采用 Kruskal-Wallis 秩和检验。研究以病理结果作为诊断 PCa 金标准,应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,若曲线下面积大于 0.5 且有统计学差异,则认为诊断有统计学意义。根据 ROC 曲线,以最靠近左上角的点作为 cut-off 值,探索最佳截断值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 Western blot 分析 PCa 患者及 BPH 患者血液中 Rce1 蛋白含量差异

Western blot 分析显示, Rce1 在 PCa 患者血液中的浓度明显高于 BPH 患者,差异有统计学意义($t=3.281, P=0.017$),如图 1 所示。



A. Rce1 在 PCa 患者和 BPH 患者血液中的蛋白表达量

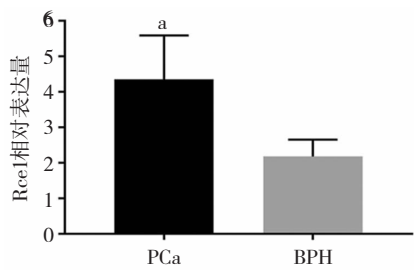
a: 与 BPH 组比较, $P=0.017$ B. PCa 患者和 BPH 患者血液中 Rce1 与 β -actin 的相对表达量 ($n=8$)

图 1 Western blot 检测 PCa 和 BPH 患者血液中 Rce1 的表达及相对表达量

2.2 ELISA 检测患者血液中 Rce1 蛋白的浓度值

利用 ELISA 共检测了 213 例全血蛋白中 Rce1 浓度值 (表 1, 图 2), 其中 PCa 组患者血 Rce1 浓度值均值 ($93.25 \text{ pg}/\mu\text{L}$) 明显高于 BPH 组 ($78.37 \text{ pg}/\mu\text{L}$) 及对照组 ($77.73 \text{ pg}/\mu\text{L}$), 差异具有统计学意义 ($F=24.239, P=0.000$), 而 BPH 组与对照组之间差异无统计学意义 ($P=0.843$)。

表 1 Rce1 在不同分组患者中血液中的浓度值

分组	Rce1
PCa 组 ($n=90$)	93.25 ± 15.14^a
BPH 组 ($n=93$)	78.37 ± 16.91
对照组 ($n=30$)	77.73 ± 12.04

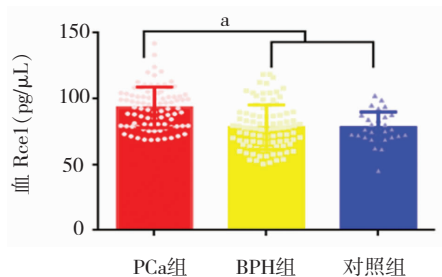
注: a, 与 BPH 组及对照组比较, $P=0.000$ a: 与 BPH 组及对照组比较, $P=0.000$

图 2 Rce1 在血液中的蛋白浓度

2.3 血液中 Rce1 浓度值与患者临床病理特征的关系

在 PCa 患者血液中 Rce1 浓度值与非 PCa 患者间存在明显差异的前提下, 进一步分析血液中 Rce1 浓度值与 PCa 患者临床 TNM 分期 (表 2, 图 3) 以及 Gleason 评分 (图 4) 的相关性。在 PCa 患者 TNM 分期中, N0 期 ($89.66 \text{ pg}/\mu\text{L}$) 较 N1 期患者间血 Rce1 浓度值 ($99.12 \text{ pg}/\mu\text{L}$) 明显降低, 且差异具

有统计学意义 ($P=0.039$)。但与 T 分期和 M 分期无明显相关性 ($P=0.519, P=0.520$)。同时, 统计显示血液中 Rce1 浓度值与患者的 Gleason 评分呈正相关 ($r=0.234, P=0.029$)。

表 2 PCa 患者血液 Rce1 浓度值与 TNM 分期的相关性

项目	分组	Rce1	t/F 值	P 值
T 分期	T1/2 ($n=60$)	93.88 ± 15.33	0.647	0.519
	T3/4 ($n=25$)	91.55 ± 14.62		
N 分期	N0 ($n=48$)	89.66 ± 13.69	3.365	0.039
	Nx ($n=18$)	96.37 ± 13.23		
	N1a ($n=19$)	99.12 ± 18.04		
M 分期	M0 ($n=56$)	91.94 ± 14.52	0.659	0.520
	Mx ($n=7$)	97.80 ± 7.76		
	M1 ($n=22$)	94.92 ± 18.03		

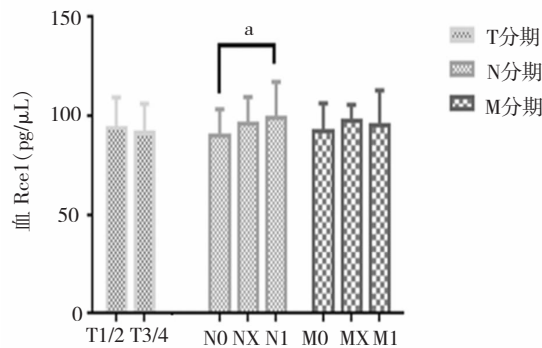
a: N0 与 N1 期比较, $P=0.039$

图 3 PCa 患者血液 Rce1 浓度与 TNM 分期的相关性

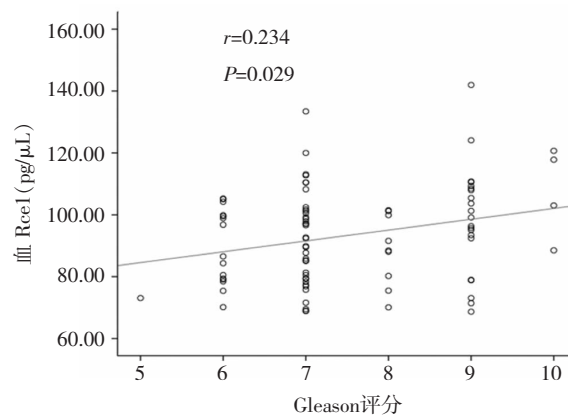


图 4 PCa 患者血液 Rce1 浓度与 Gleason 评分的相关性

2.4 血清 PSA 与体液中 Rce1 的诊断效能比较

血清 tPSA、fPSA、f/t、血 Rce1 的诊断效能通过 ROC 曲线计算, 得到其曲线下面积 AUC 分别为 0.769 ($95\% \text{CI}=0.692 \sim 0.846, P=0.000$)、 0.680 ($95\% \text{CI}=0.594 \sim 0.767, P=0.000$)、 0.730 ($95\% \text{CI}=0.647 \sim 0.813, P=0.000$)、 0.718 ($95\% \text{CI}=0.633 \sim 0.803, P=0.000$), 可见各项指标对于 PCa 均有诊断价值 (图 5)。tPSA 的最佳截断值为 $15.15 \text{ ng}/\text{mL}$, 敏感度为 0.551 , 特异度为 0.925 , 该值以上 PCa 患者有 43 例, 该值以下 BPH 患者有 62 例, 阳性预测值为 89.58% , 阴性预测值为 63.92% ; fPSA 最佳

截断值为 1.00 ng/mL, 敏感度为 0.718, 特异度为 0.597, 该值以上 PCa 患者有 56 例, 该值以下 BPH 患者有 40 例, 阳性预测值为 67.47%, 阴性预测值为 60.61%; *f/t* 最佳截断值为 0.15, 敏感度为 0.769, 特异度为 0.627, 该值以下 PCa 患者有 59 例, 该值以上 BPH 患者有 42 例, 阳性预测值为 70.24%, 阴性预测值为 68.85%; 血 Rce1 最佳截断值为 74.98 pg/ μ L, 敏感度为 0.897, 特异度为 0.463, 该值以上 PCa 患者有 70 例, 该值以下 BPH 患者有 31 例, 阳性预测值为 66.04%, 阴性预测值为 79.49% (表 3)。对血 Rce1 与血清 tPSA 联合诊断效应进行检测 (图 6), 其 AUC 为 0.849 (95%CI=0.795~0.902), 明显高于两者单独应用, 差异有统计学意义 ($P=0.000$)。

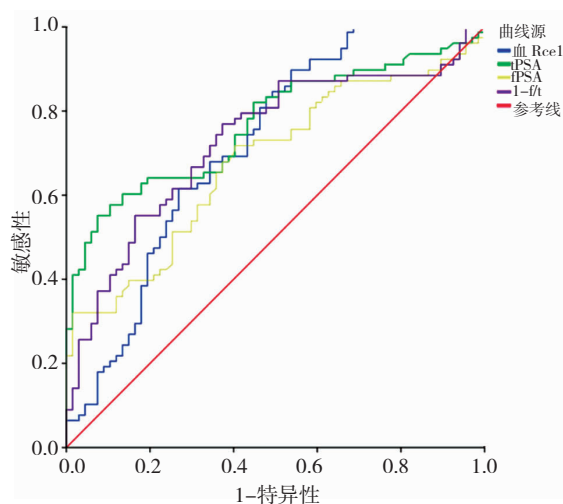


图 5 各项体液指标的诊断效能

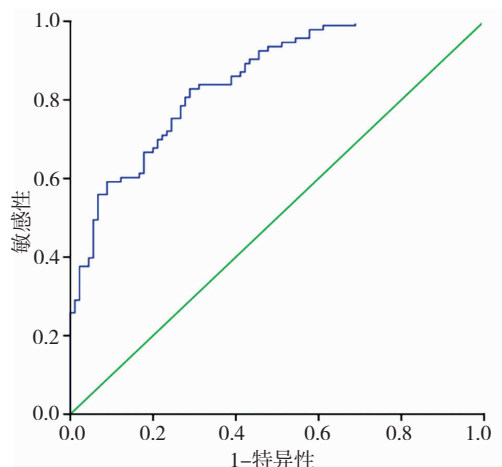


图 6 tPSA 与血液 Rce1 联合诊断效能

3 讨论

伴随医学技术的进步和人群健康意识的提升, PCa 发病率一直呈上升趋势, 死亡率亦居高不下。据 2018 年最新研究报告, PCa 在全球预计发病率占总体新发肿瘤数量的 7.1%, 死亡率达 3.8%, 发病率占男性肿瘤第二位, 死亡率居第五位^[11], 严重威胁中老年男性的生命健康。在正常情况下, 血清 PSA 因前列腺上皮-血管屏障作用维持在较低水平, 因其前列腺组织特异性, 对于 PCa 的诊断以及预后评估具有较大价值^[12], PSA 已经作为 PCa 筛查的常规指标。欧美国家研究显示 tPSA < 4.0 ng/mL 时, 前列腺穿刺活检阳性率为 25.2%^[15], 而当其处于诊断灰区, 即 4.0 ng/mL < tPSA ≤ 10.0 ng/mL 时, 穿刺阳性率则高达 40%^[6]。另外 1 项国内研究显示在诊断灰区内前列腺穿刺阳性率仅为 19.1%^[7]。本研究得出 tPSA 的最佳截断值为 15.15 ng/mL, 其敏感度为 0.551, 与文献报告一致, 说明 PSA 在 PCa 的筛查方面存在局限性。本研究结果所得出 tPSA 与临床常用值之间存在差异, 原因是本 ROC 曲线以 PCa 和 BPH 患者为对比对象, 且多来自住院患者, 整体 PSA 水平较高, 造成 tPSA 结果出现一定程度上的偏倚。同时, 其他早期筛查方法如直肠指检、经直肠超声等也普遍存在特异度及敏感度偏低的问题^[13]。

随着分子生物学技术的发展和肿瘤基因研究的进展, 越来越多来自血液、尿液、唾液等不同位置的肿瘤诊断标志被发现并加以应用。自 2013 年 Manolaridis 等^[8]在 *Nature* 首次详细阐明 Rce1 的结构以来, 其生物学机制以及在多种肿瘤中的作用也陆续被证实, 如 Li 等^[14]比较肾细胞癌组织与癌旁组织中 Rce1 浓度值时发现前者明显高于后者; 曾强锋等^[15]比较膀胱癌组织和癌旁组织研究中亦得到相似结果; 周元等^[16]通过比较淋巴转移阳性与阴性的舌鳞状细胞癌组织中 Rce1 基因表达后, 发现前者

表 3 各项指标的诊断效能

指标	AUC	P 值	95%CI		最佳截断值	敏感性	特异性	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
			下限	上限					
tPSA (ng/mL)	0.769	0.000	0.692	0.846	15.15	0.551	0.925	89.58	63.92
fPSA	0.680	0.000	0.594	0.767	1.00	0.718	0.597	67.47	60.61
1-f/t	0.730	0.000	0.647	0.813	0.85	0.769	0.627	70.24	68.85
血 Rce1 (pg/ μ L)	0.718	0.000	0.633	0.803	74.98	0.897	0.463	66.04	79.49

表达明显高于后者,提示 Rce1 与舌鳞状细胞癌的淋巴转移相关。本研究作者前期通过比较 Rce1 在 PCa 组织和 BPH 组织内的表达情况,发现 PCa 组织中 Rce1 表达量明显升高,且与 PCa 患者的 Gleason 评分、T 分期以及转移情况呈正相关^[10]。因此,Rce1 很可能成为一种新型 PCa 诊断标志。本研究作者迄今也未见 Rce1 及其联合 PSA 对 PCa 患者诊断的研究报道。

本研究首先通过 Western blot 检测 PCa 患者与 BPH 患者血液中 Rce1 蛋白表达情况,发现两者间存在差异,PCa 组患者血液中 Rce1 含量明显高于 BPH 组患者,提示 PCa 和 BPH 细胞产生的 Rce1 蛋白进入血液循环,并且其差异与课题组前期的研究结果一致^[10],此发现首次为检测血液中 Rce1 含量用于 PCa 的诊断提供依据。进一步通过 ELISA 检测了 96 例 PCa 患者、133 例 BPH 患者以及 30 例对照组患者血液中 Rce1 浓度值情况,发现 PCa 患者血 Rce1 浓度明显高于 BPH 患者,提示其与 PCa 的发生发展密切相关;分析患者临床资料与血 Rce1 间的相关性,发现高 Gleason 评分和存在淋巴结转移的 PCa 患者中血 Rce1 浓度明显高于低 Gleason 评分和未发生淋巴结转移的 PCa 患者,提示 Rce1 高表达与 PCa 的恶性程度及转移相关,这与周元等^[16]的研究结果相似。但 Rce1 与 T 分期和 M 分期缺乏相关性,这可能与本研究对象为患者血液,在分析中纳入了 Mx 分期患者以及样本量不够大有关。通过 ROC 曲线分析血清 PSA、血液 Rce1 对于 PCa 的诊断效能,结果显示 tPSA 在特异性和阳性预测值方面优于其他项,同时血 Rce1 在灵敏度和阴性预测值方面优于其他项,提示两者在 PCa 确诊和筛查中可能具有互补作用。进一步分析发现血 Rce1 与 tPSA 联合诊断 PCa 的 AUC 明显高于两者单独应用,提示两者联合应用可以提高诊断 PCa 的诊断效能。即在 PSA ≥ 15.15 ng/mL(最佳截断值)的情况下,若患者血 Rce1 ≥ 74.98 pg/ μ L(最佳截断值),确诊 PCa 的可能性更高。

综上所述,本研究首次发现血 Rce1 对于 PCa 的筛查及诊断具有一定价值,与 tPSA 联合应用能提高 PCa 的诊断效能,可能成为一个新的 PCa 早期筛查及预后标志物。鉴于本研究样本量有限,且为单中心研究,上述结论需要在后续研究中加大样本量并开展多中心研究进一步证实。

参 考 文 献

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(1): 7-30.
- [2] Ito K. Prostate cancer in Asian men[J]. Nat Rev Urol, 2014, 11(4): 197-212.
- [3] 陈万青, 张思维, 曾红梅, 等. 中国 2010 年恶性肿瘤发病与死亡[J]. 中国肿瘤, 2014, 23(1): 1-10.
- [4] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.
- [5] Xu J. The Xu's chart for prostate biopsy: a visual presentation of the added value of biomarkers to prostate-specific antigen for estimating detection rates of prostate cancer[J]. Asian J Androl, 2014, 16(4): 536-40.
- [6] Vickers AJ, Cronin AM, Roobol MJ, et al. The relationship between prostate-specific antigen and prostate cancer risk: the prostate biopsy collaborative group[J]. Clin Cancer Res, 2010, 16(17): 4374-4381.
- [7] Zhang W, Ren SC, Shi XL, et al. A novel urinary long non-coding RNA transcript improves diagnostic accuracy in patients undergoing prostate biopsy[J]. Prostate, 2015, 75(6): 653-661.
- [8] Manolaridis I, Kulkarni K, Dodd RB, et al. Mechanism of farnesylated CAAX protein processing by the intramembrane protease RCE1[J]. Nature, 2013, 504(7479): 301-305.
- [9] Boyartchuk VL, Ashby MN, Rine J. Modulation of Ras and a-factor function by carboxyl-terminal proteolysis[J]. Science, 1997, 275(5307): 1796-1800.
- [10] Huang L, Li M, Wang D, et al. Overexpressed RCE1 is positively correlated with tumor progression and predicts poor prognosis in prostate cancer[J]. Hum Pathol, 2016, 47(1): 109-114.
- [11] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 Countries[J]. Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [12] Venderbos LDF, Aluwini S, Roobol MJ, et al. Long-term follow-up after active surveillance or curative treatment: quality-of-life outcomes of men with low-risk prostate cancer[J]. Qual Life Res, 2017, 26(6): 1635-1645.
- [13] Felgueiras J. Prostate cancer: the need for biomarkers and new therapeutic targets[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2014, 15(1): 16-42.
- [14] Li J, Wang D, Liu J, et al. RCE1 expression in renal cell carcinoma and its regulatory effect on 786-O cell apoptosis through endoplasmic reticulum stress[J]. Acta Biochim Biophys Sin, 2017, 49(3): 254-261.
- [15] 曾强锋, 黄亮亮, 王德林, 等. Rce1 在膀胱癌的表达及其对 T24 细胞凋亡的影响[J]. 重庆医科大学学报, 2016, 41(9): 897-903.
- [16] 周元, 宋玉波, 盛善桂, 等. Rce1 基因在舌鳞状细胞癌中的表达及临床意义[J]. 临床口腔医学杂志, 2018, 34(2): 71-74.

(责任编辑: 张辉洁)