

· 临床研究 ·

基于 TCGA 数据库的肾癌自噬相关基因预后模型的建立与应用

段万里, 任伟, 邓骞, 孙羿, 程永毅

(陕西省人民医院泌尿外科, 陕西西安 710061)

Application of renal cancer autophagy-related genes prognostic model based on TCGA database in renal cancer

DUAN Wan-li, REN Wei, DENG Qian, SUN Yi, CHENG Yong-yi

(Department of Urology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710061, China)

ABSTRACT: **Objective** To establish a prognostic model of autophagy-related genes for prognosis of renal clear cell carcinoma (RCCC) using TCGA database, and to analyze the relationship between the model and clinicopathological features of RCCC. **Methods** The differentially expressed genes (DEGs) related to autophagy were screened in normal and RCCC samples from TCGA database with R language software. DEGs related to overall survival of patients were selected, a multi-gene signature model was established with univariate Cox regression model, and the prognosis score was calculated. Patients were divided into high-risk and low-risk groups based on the median prognostic score. The survival difference between the two groups was analyzed with Kaplan-Meier survival curve. The factors influencing survival were analyzed by incorporating clinicopathological factors and prognostic score into Cox regression model. The prognostic value of the model was verified based on the correlation between clinicopathological factors and prognostic score of the model. **Results** A total of 8 DEGs were selected to establish the model, including BNIP3, ATG16L2, CASP4, RGS19, EIF4EBP1, CX3CL1, SPHK1 and BID. Prognostic risk score (RS) formula was as follows: $RS = 0.274 \times \text{expression of ATG16L2} - 0.294 \times \text{expression of BNIP3} + 0.415 \times \text{expression of CASP4} - 0.424 \times \text{expression of RGS19} + 0.238 \times \text{expression of EIF4EBP1} - 0.199 \times \text{expression of CX3CL1} + 0.172 \times \text{expression of SPHK1} + 0.704 \times \text{expression of BID}$. Kaplan-Meier survival analysis confirmed the overall survival was significantly increased in patients with low prognostic score ($P < 0.001$). Cox regression analysis showed that age and DEGs were independent influencing factors of prognosis ($P < 0.01$). **Conclusion** This model is able to predict the prognosis of RCCC patients and is helpful in clinical treatment.

KEY WORDS: renal clear cell carcinoma; prognosis; autophagy-related genes; TCGA database; Cox proportional regression model

摘要: **目的** 利用 TCGA 数据库建立预测肾透明细胞癌预后的自噬相关基因预后模型, 分析自噬相关基因预后模型与肾透明细胞癌各临床病理特征之间的关系。 **方法** 通过 R 语言软件筛选出 TCGA 数据库中肾透明细胞癌样本及正常样本中差异表达的自噬相关基因, Cox 比例风险回归模型从中筛选和建立多基因预后模型, 计算预后评分。根据预后评分的中位数将患者分为高风险组和低风险组。利用 Kaplan-Meier 生存曲线分析高风险组及低风险组生存差异。将临床病理因素和预后评分因素纳入 Cox 回归模型分析肾透明细胞癌患者的生存影响因素。根据临床病理因素与肾癌自噬相关基因预后模型预后评分的相关性, 验证多基因模型对肾透明细胞癌患者中的预后价值。 **结果** 共筛选出 8 个差异基因 (BNIP3、ATG16L2、CASP4、RGS19、EIF4EBP1、CX3CL1、SPHK1、BID) 建立肾癌自噬相关基因预后模型。预后风险评分 (RS) 公式为: $RS = 0.274 \times \text{ATG16L2 的表达量} - 0.294 \times \text{BNIP3 的表达量} + 0.415 \times \text{CASP4 的表达量} - 0.424 \times \text{RGS19 的表达量} + 0.238 \times \text{EIF4EBP1 的表达量} - 0.199 \times \text{CX3CL1 的表达量} + 0.172 \times \text{SPHK1 的表达量} + 0.704 \times \text{BID 的表达量}$ 。Kaplan-Meier 生存分析证实, 在总体肾透明细胞癌患者中, 预后评分低风险的患者总体生存率明显升高, 差异有统计学意义 ($P < 0.001$)。Cox 回归分析显示, 年龄和自噬相关基因预后模型是肾透明细胞癌患者预后的独立影响因素 ($P < 0.01$)。 **结论** 肾癌自噬相关基因预后模型可用于预测肾透明细胞癌患者的预后, 有利于进一步指导临床治疗。

关键词: 肾细胞癌; 预后; 自噬基因; TCGA 数据库; Cox 比例回归模型

中图分类号: R737.25

文献标志码: A

DOI: 10.3969/j.issn.1009-8291.2020.10.003

收稿日期: 2020-02-19

修回日期: 2020-05-12

基金项目: 陕西省重点研发计划-一般项目-社会发展领域 (No. 2018SF-040); 陕西省一般项目-青年项目 (No. 2020JQ-945)

通信作者: 任伟, 博士学位, 主任医师。E-mail: 13991219091@163.com

作者简介: 段万里, 硕士学位, 主治医师。研究方向: 泌尿系肿瘤基础与临床微创。E-mail: duanwanli0426@163.com

肾癌(renal cell carcinoma, RCC)发病率是以每年2%的速度增长的泌尿系统常见肿瘤^[1]。转移性肾癌(metastatic RCC, mRCC)患者的中位生存期仅为13个月,约50%患者生存期不足1年,5年生存率仅10%^[2]。肾透明细胞癌是其最常见的病理类型,因此建立准确预测肾透明细胞癌患者预后的工具对于指导临床诊治至关重要。

自噬(autophagy)是在溶酶体将细胞内受损、变性或衰老的蛋白质以及细胞器进行消化降解的过程^[3]。正常生理情况下,细胞自噬有利于细胞保持自稳状态,防止累积致癌的损伤蛋白质和细胞器,抑制细胞癌变。但是当肿瘤形成,癌细胞的营养可经细胞自噬提供,促进肿瘤生长^[4]。目前认为,对自噬过程的诱导和抑制在癌症的治疗中都可能都是有益的^[5]。

本研究利用癌症基因组图谱数据库(The Cancer Genome Atlas, TCGA)中的肾透明细胞癌数据分析肾透明细胞癌样本和正常样本中差异表达的自噬相关基因,从中筛选并建立可以独立预测肾透明细胞癌患者预后的多基因预后模型,并在总体肾透明细胞癌患者中验证其应用价值。

1 材料与方法

1.1 一般资料 从TCGA数据库中选择肾透明细胞癌患者的mRNA数据(工作流程类型:HTSeq-FPKM),并下载了与患者有关的临床数据。提取的临床数据包括总生存期(overall survival, OS)、年龄、性别、等级、分期、肿瘤大小、淋巴结转移和远处转移。OS被定义为从患者的诊断日期到死亡日期。从HADb(Human Autophagy Database <http://www.autophagy.lu>)查找自噬相关基因。本文的所有下载数据截止2020年2月15日。

1.2 研究方法 从TCGA数据库中筛选出肾透明细胞癌和正常组织样本中自噬相关基因的表达数据。所有统计分析和图均使用R(v. 3. 6. 2)制作。edgeR和DEGseq软件包用于筛选肾透明细胞癌组织样品和正常组织样品中差异表达的自噬相关基因,即差异表达基因、差异基因(differentially expression genes, DEGs)。Survival软件包筛选出影响患者总体生存的DEG,多元Cox回归分析以建立多基因预后预测模型并计算风险评分(risk score, RS),然后根据中位数将患者分为高风险组和低风险组。Kaplan-Meier生存曲线被用于分析高风险组及低风险组生存差异。在单因素和多因素Cox回归模型中纳入预后评分及临床病理因素,如TNM分期、组织分级、病理分期、年龄(≤ 65 岁, > 65 岁)和性别,以分析影响肾透明细

胞癌患者生存的因素。采用受试者工作特征(receiver operator characteristic, ROC)曲线评估预后预测模型的准确性。采用ggboxplot包绘制箱线图分析肿瘤病理分期、组织分级、肿瘤大小、淋巴状态及远处转移状态及年龄各分组预后评分及模型中相关基因表达差异。

1.3 统计学方法 采用Wilcox检验分析和筛选差异基因,差异倍数(FoldChange, FC)。筛选标准为: $|\log_2FC| > 1, P < 0.05$ 。单因素Cox回归模型筛选预后自噬基因条件为 $P < 0.001$ 。余单因素Cox分析、多因素Cox分析、Kaplan-Meier曲线中 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。曲线下面积(area under the curve, AUC) > 0.60 被认为是可以接受的预测,而 $AUC > 0.75$ 被认为具有良好的预测价值。在临床相关性分析中,使用Wilcox检验进行两组之间的比较,使用Kruskal检验进行多个组之间的比较, $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

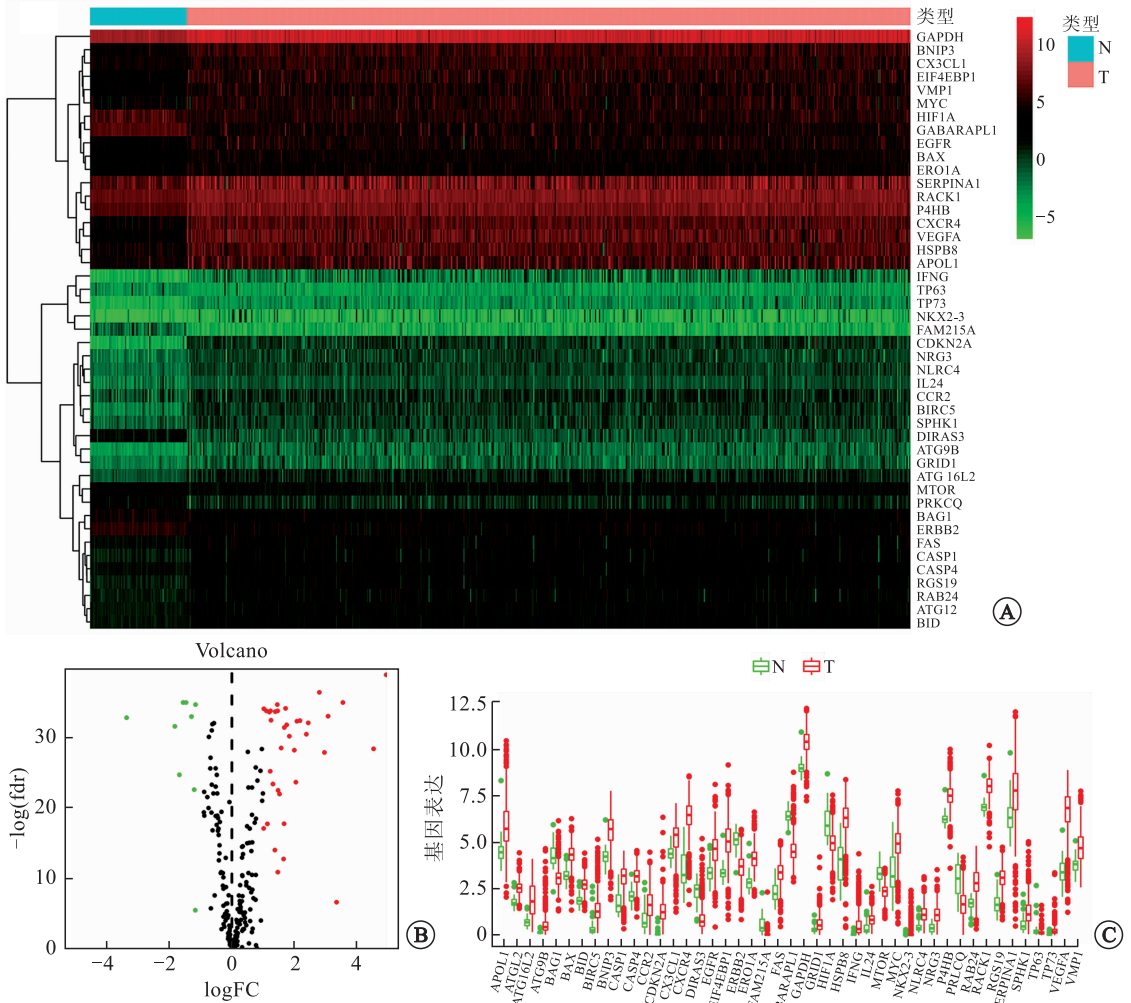
2 结果

2.1 自噬相关差异基因的筛选 TCGA数据库中共下载了539例肾透明细胞癌组织样本和72例正常组织样本的mRNA表达信息,同时下载537例肾透明细胞癌患者的临床信息。从HADb网站查找到231个自噬相关基因。Wilcox检验筛选出其中45个自噬相关差异基因表达有统计学意义,其中ATG16L2、EIF4EBP1、RGS19、SPHK1、BNIP3、CASP4、BID、CX3CL1等36个基因上调,MTOR、TP63、HIF1A等9个基因下调(图1)。

2.2 自噬相关差异基因多基因预后模型的建立 45个差异基因单因素Cox回归模型按 $P < 0.001$ 筛选后共有BIRC5、BNIP3、ATG16L2、BAG1、ERBB2等16个差异基因可能影响患者的总体生存期(图2)。将上述16个基因进行多因素Cox分析后($P < 0.05$),共筛选出BNIP3、ATG16L2、CASP4、RGS19、EIF4EBP1、CX3CL1、SPHK1、BID 8个基因并建立预后预测模型(表1)。其中高表达ATG16L2、CASP4、RGS19、EIF4EBP1、SPHK1、BID 8患者预后较差($P < 0.001$),低表达BNIP3、CX3CL1患者预后不良($P < 0.001$)。预后评分公式为: $PI = 0.274 \times \text{ATG16L2的表达量} - 0.294 \times \text{BNIP3的表达量} + 0.415 \times \text{CASP4的表达量} - 0.424 \times \text{RGS19的表达量} + 0.238 \times \text{EIF4EBP1的表达量} - 0.199 \times \text{CX3CL1的表达量} + 0.172 \times \text{SPHK1的表达量} + 0.704 \times \text{BID的表达量}$ 。根据预后评分公式计算的中位RS值(0.937 8)将530例患者平均纳入低风险组及高风险

组。结果显示低风险组的5年生存率为76.2%，高风险组5年生存率为44.5% ($P < 0.01$)。低风险组75%OS(5.38年)较高风险组(1.92年)明显延长，总生存率优于高风险组 ($Logrank \chi^2 = 40.232, P <$

0.01,图3A)。随着预后评分分值越高(图3B),死亡患者数量越多(图3C),即风险分值越高,患者预后越差。图3D显示肾癌自噬相关模型各基因在低风险组及高风险组的表达量。



A:肾癌组织和正常健康肾组织样品中自噬相关基因的差异表达热图分析;B:差异基因火山图分析,红点代表36个上调的DEARG,绿点代表9个下调的DEARG,黑点表示在ccRCC组织样本中未差异表达的ARG;C:自噬相关差异基因箱图分析,绿色为健康肾组织差异基因表达,红色为肾癌组织差异基因表达。

图1 肾癌中自噬相关差异基因表达

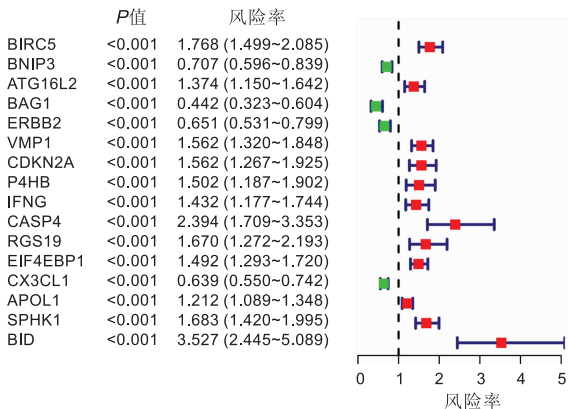


图2 单因素Cox分析肾癌预后相关的自噬差异基因风险特征

表1 多因素Cox分析建立自噬相关基因预后预测模型

基因	系数	风险率	风险率 95%置信区间		P值
			下限	上限	
BNIP3	-0.294	0.746	0.602	0.924	0.007
ATG16L2	0.274	1.315	1.093	1.584	0.004
CASP4	0.414	1.513	1.013	2.259	0.043
RGS19	-0.424	0.654	0.439	0.976	0.038
EIF4EBP1	0.238	1.269	1.072	1.502	0.006
CX3CL1	-0.199	0.819	0.675	0.995	0.045
SPHK1	0.172	1.187	0.942	1.496	0.145
BID	0.704	2.022	1.234	3.313	0.005

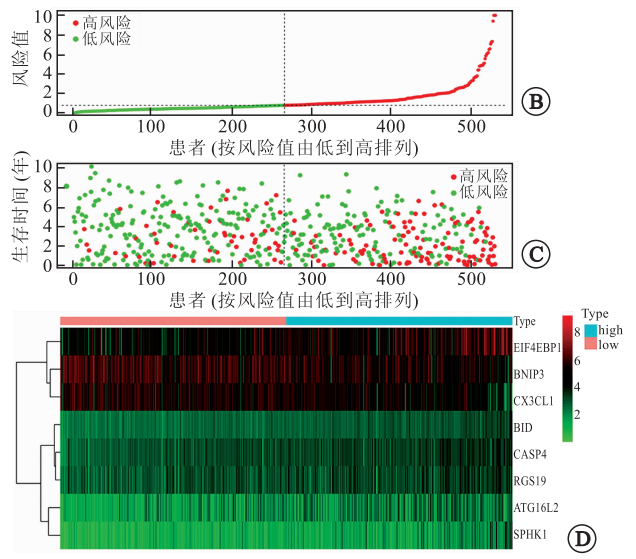
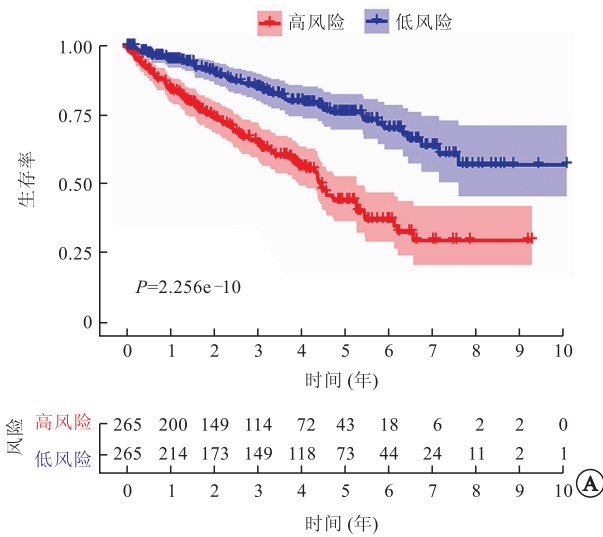


图3 自噬相关基因预后模型生存分析及风险曲线
 A: 高风险和低风险组肾透明细胞癌患者的预后; B: 肾癌自噬相关预后模型中高风险(红色)和低风险(绿色)肾透明细胞癌患者的风险评分分布; C: 散点图显示了模型中 ccRCC 患者的生存状况。红点表示死亡的患者, 绿点表示活着的患者; D: 模型中高风险(蓝色)和低风险(粉红色)组肾细胞患者中风险基因的表达。

图3 自噬相关基因预后模型生存分析及风险曲线

2.3 TCGA 数据库中选取的肾透明细胞癌患者的临床特征

从上述所得 TCGA 数据库数据中, 对可以提取到完整临床数据的 246 例肾透明细胞癌患者的相关数据进行整理并分析, 纳入患者的临床特征见表 2。

2.4 肾透明细胞癌患者生存影响因素的 Cox 回归分析及多指标 ROC 曲线

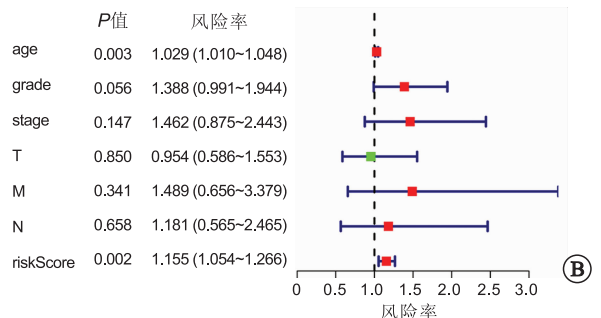
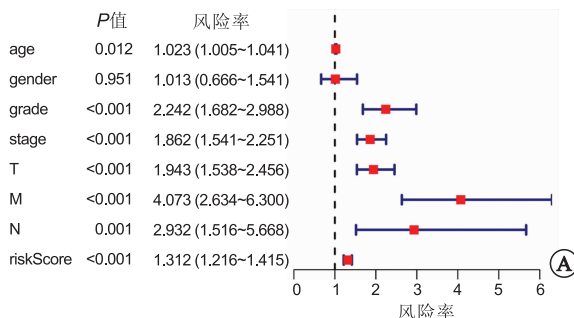
纳入 Cox 回归分析的自变量中的连续变量为肾癌自噬相关基因模型评分, 余为分类变量。单因素 Cox 回归模型分析结果显示年龄、肿瘤大小、淋巴结转移情况、病理分期、病理分期、远处转移情况及肾癌自噬相关基因预后模型评分是影响肾透明细胞癌总体生存期的危险因素 ($P < 0.05$, 图 4A)。多因素 Cox 回归模型分析, 结果显示年龄、肾癌自噬相关基因预后模型是肾透明细胞癌患者预后的独立影响因素 ($P < 0.05$, 图 4B)。

多指标 ROC 曲线分析患者 5 年的生存情况, 肾癌自噬相关基因模型的 ROC 曲线的 AUC 值最大, 为 0.800(零假设: 实面积 = 0.5, $P < 0.001$), 提示肾

癌自噬相关基因模型预测预后能力良好, 见图 5。

表 2 TCGA 数据库中 246 例肾透明细胞癌患者的临床特征

临床特征	例(%)	临床特征	例(%)
年龄(岁)	≤65 144(58.5)	T	T1 105(42.7)
	>65 102(41.5)		T2 40(16.3)
性别	男 149(60.6)		T3 94(38.2)
	女 97(39.4)		T4 7(2.8)
分级	G1 3(1.3)	M	M0 205(83.3)
	G2 106(43.1)		M1 41(16.7)
	G3 100(40.7)	N	N0 232(94.3)
	G4 37(15.0)		N1 14(5.7)
分期	I 期 101(41.1)		
	II 期 32(13.0)		
	III 期 71(28.9)		
	IV 期 42(17.1)		



A: 单因素分析; B: 多因素分析。

图4 单因素 Cox 及多因素回归分析影响 246 例患者总体生存期的因素

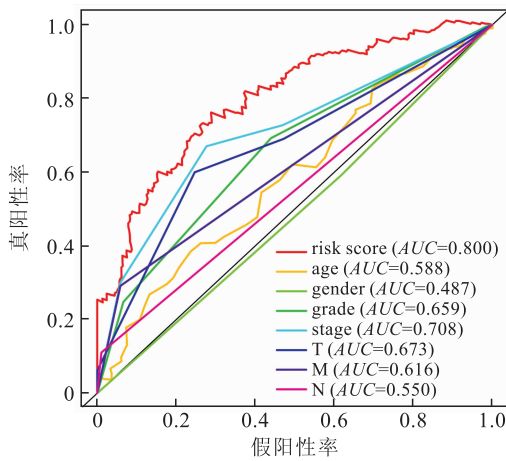
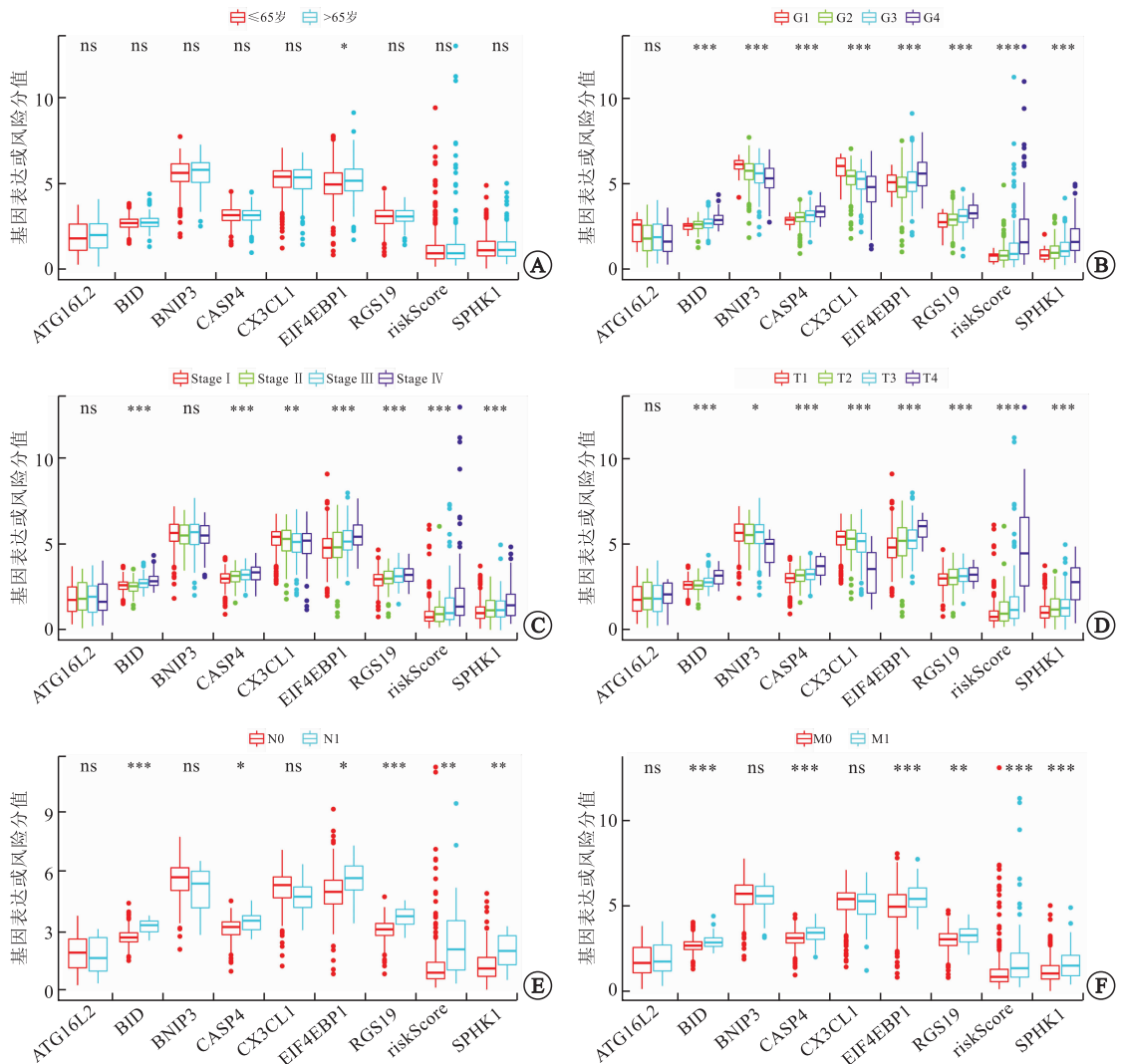


图5 5年生存多指标的ROC曲线

2.5 肾癌自噬相关基因预后模型临床相关性分析

如图6所示,ATG16L2表达在年龄、肿瘤病理分期、组织分级、肿瘤大小、淋巴状态及远处转移状态各分组风险分值的差异无统计学意义。BID、CASP4、EIF4EBP1、RGS19、SPHK1表达与肿瘤病理分期、

组织分级、TNM分期各分组的差异有统计学意义($P < 0.05$),且病理分期越高,组织分级越高;TNM分期越高,患者BID、CASP4、EIF4EBP1、RGS19、SPHK1表达越高。BNIP3表达差异在肿瘤组织分级($P < 0.001$)及T分期($P < 0.05$)中有统计意义,且组织分级越高、T分期越高,BNIP3表达越低。CX3CL1表达差异在肿瘤病理分期($P < 0.01$)、组织分级($P < 0.001$)及T分期($P < 0.001$)中有统计意义,且CX3CL1表达在病理分期越高、组织分级越高、T分期越高中表达越低。上述结果提示BID、CASP4、EIF4EBP1、RGS19、SPHK1高表达,BNIP3、CX3CL1低表达与预后不良相关。另肿瘤病理分期、组织分级、肿瘤大小、淋巴状态及远处转移状态各分组RS差异有统计学意义。即病理分期越高、组织分级越高、肿瘤侵及肾周组织、淋巴转移阳性及远处转移阳性患者RS越高,预后越差。



A: 年龄; B: 分级; C: 分期; D, E, F: TNM分期; ns $P \geq 0.05$, * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ 。

图6 肾癌自噬相关基因及风险分值的临床相关性分析

3 讨论

自噬既是一种促细胞生存机制,也是一种程序性细胞死亡机制。WANG等^[6]研究数据表明自噬可以抑制体内和体外 RCC 细胞的生长,自噬可能是治疗晚期肾细胞癌的新治疗靶点。YU等^[7]研究结果发现自噬相关基因中的核苷酸变化与肾细胞癌中的自噬缺陷,甚至肿瘤等级相关。Bcl-2/腺病毒 E1B19 kDa 相互作用蛋白 3(BNIP3)是 Bcl-2 家族中唯一带有 HRE 启动子的成员,在缺氧条件下可能被 HIF 激活,进而通过凋亡,坏死和自噬等机制导致缺氧诱导的细胞死亡。MACHER-GOEPFINGER^[8]的研究表明 BNIP3 在肾癌细胞中高表达,并调节 RCC 中的细胞存活,其表达是局部 RCC 患者的独立预后标志物。CX3CL1 介导免疫细胞的趋化性和粘附性,这参与了许多炎症性疾病和恶性肿瘤的发病和发展^[9]。研究证明了 CX3CL1 作为毒性 T 细胞介导的免疫反应的关键调节剂的作用,这些研究表明 CX3CL1 是一种重要的 TIL 趋化因子,在结直肠癌,乳腺癌和肺癌中具有积极的预后作用^[9]。我们的研究发现 BNIP3、CX3CL1 在肾癌组织较癌旁组织高水平表达,但 BNIP3 表达与肾癌病理分期、T 分期负相关, CX3CL1 与病理分期、组织分级、T 分期负相关,而且在自噬相关预后模型预后 RS 越高,上述基因表达越低,提示 BNIP3、CX3CL1 表达越低,肾癌患者预后越差。ATG16L2 位于 11 号染色体上,尚未针对癌症进行过研究。在这项研究中,我们发现 ATG16L2 表达与临床病理因素无关,但 ccRCC 组织中 ATG16L2 的高表达与患者预后不良有关,而且在自噬相关预后模型预后 RS 越高,其表达越高。BID 位于染色体 22q11.21 上,编码与凋亡相关的蛋白。BID 在 ccRCC 中的作用尚不清楚。CASP4/5 位于人第 11 号染色体。PAPOFF 等^[10]研究发现 CASP4 可以通过肌动蛋白重塑来调节细胞迁移,揭示 CASP4 在癌细胞行为中的新作用。TSO 等^[11]研究发现 RGS19 在卵巢癌中被上调,其过表达促进几种哺乳动物细胞类型的细胞增殖。EIF4EBP1 在 mTOR 信号通路中起着至关重要的作用。CHA 等^[12]研究发现 EIF4EBP1 mRNA 和蛋白在肝癌组织中显著上调,并且该蛋白的过表达与不良的生存和进展显著相关。BOUQUEREL 等^[13]研究发现鞘氨醇激酶-1 (sphingosine kinase-1, SPHK1) 沉默促进 ccRCC 中不依赖 VHL 的 HIF-2 表达和活性丧失,并减少细胞增殖。在这项研究中,我们发现 BID、CASP4、RGS19、EIF4EBP1、SPHK1 在肾癌组织较癌旁组织高表达,

且其表达与肾癌病理分期、组织分级及 TNM 分期正相关,差异有统计学意义,而且在自噬相关预后模型预后 RS 越高,上述基因表达越高,提示其过表达与 ccRCC 患者的预后不良有关。

目前建立的肾癌预后分析系统存在一些不足,如不同治疗中心的评估结果之间有一定差异、系统建立与验证过程都是仅限高加索人群,有待检验在其他人群的适用性、不能综合分析患者预后等^[14]。目前判断肾癌预后的主要因素依旧是临床与病理等观察指标,但许多影响肾癌预后的分子标志物随着分子生物学的进步被发现或再受重视,如这些分子标志物被引入肾癌预后分析系统,有助提高预测的准确性^[15-18]。

在本研究中,我们分析了来自 TCGA 数据库的高通量 RNA-seq 数据,从中筛选自噬相关表达差异基因。然后,我们使用单因素 Cox 回归和多因素 Cox 回归分析,确定了与 OS 相关的 8 个风险自噬差异相关基因,我们进一步构建了肾癌自噬相关基因预后风险模型(OS 模型),并分析了此模型与临床指标的相关性,证明了它们可以为肾细胞癌患者提供准确的预后。本研究可能为 RCC 的分子机制、自噬治疗和预后的预测提供了新的见解。为临床医生更准确地分析每个患者的预后提供选择,有助于定制治疗和医疗决策。本研究仍存在不足,如①预测能力仍需大量多中心的循证医学证据证实;②被纳入的多基因模型的基因功能和参与的机制尚不明确,与肾透明细胞癌的发生、发展的关系仍需要大量的研究进一步印证;③本研究数据来自 TCGA,对其他人群的适用性仍有待检验。但建立多基因预后模型相比临床病理指标更能提供精确的预后评价指导,可减少浪费医疗资源,指导选择个体化治疗方案,使患者从临床获益。

参考文献:

- [1] SIEGEL R, MA J, ZOU Z, et al. Cancer statistics, 2014[J]. CA Cancer J Clin, 2014, 64(1): 9-29.
- [2] KARAKIEWICZ PI, SUARDI N, CAPITANIO U, et al. Conditional survival predictions after nephrectomy for renal cell carcinoma[J]. J Urol, 2009, 182(6): 2607-2612.
- [3] PARZYCH KR, KLIONSKY DJ. An overview of autophagy: morphology, mechanism, and regulation[J]. Antioxid Redox Signal, 2014, 20(3): 460-473.
- [4] LEVY JMM, TOWERS CG, THORBURN A. Targeting autophagy in cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2017, 17(9): 528-542.
- [5] RAVANAN P, SRIKUMAR IF, TALWAR P. Autophagy: The spotlight for cellular stress responses[J]. Life Sci, 2017, 188: 53-67.

(下转第 889 页)

需进一步随访观察。覆膜支架管可以留置的时间各个文献报道不一,中位时间从12月到48月不等,如无梗阻、移位、尿路刺激等不适,支架管仍在长期留置并观察随访。也有研究报道个别良性输尿管狭窄患者在移除长期留置的覆膜支架管后原狭窄段可保持再通,肾积水情况得到长期缓解^[3]。目前国内引进的产品说明书中留置时间不超过12个月,如长期留置需与患者充分沟通,并密切随访。本研究的缺点为回顾性研究,且患者数有限,随访时间过短,并未对狭窄治疗后患侧分肾功能的恢复情况做随访,进一步的大规模前瞻性研究仍需进行。

综上所述,Allium覆膜支架管用于复杂输尿管狭窄的治疗安全、有效,支架管移位为其主要远期并发症,但用于合并输尿管瘘的治疗及能否长期留置仍需进一步研究随访。

参考文献:

- [1] 张波,王朝晖,陈志,等.双镜种联合治疗输尿管镜钬激光碎石术引起的输尿管狭窄的疗效分析[J].中华泌尿外科杂志,2017,38(10):778-781.
- [2] 王凯,陈林,何平林,等.输尿管狭窄的微创治疗进展[J].现代泌尿外科杂志,2019,(5):413-416.
- [3] BAHOUTH Z, MOSKOVITZ B, HALACHMI S, et al. Allium stents: a novel solution for the management of upper and lower urinary tract strictures[J]. Rambam Maimonides Med J, 2017, 8
- [6] WANG ZL, DENG Q, CHONG T, et al. Autophagy suppresses the proliferation of renal carcinoma cell[J]. Eur Rev Med & Pharmacol Sci, 2018, 22(2): 343-350.
- [7] YU Z, MA J, LI X, et al. Autophagy defects and related genetic variations in renal cell carcinoma with eosinophilic cytoplasmic inclusions[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 9972.
- [8] MACHER-GOEPFINGER S, KEITH M, HATIBOGLU G, et al. Expression and functional characterization of the BNIP3 Protein in renal cell carcinomas[J]. Transl Oncol, 2017, 10(6): 869-875.
- [9] CONROY MJ, LYSAGHT J. CX3CL1 Signaling in the Tumor Microenvironment[J]. Adv Exp Med Biol, 2020, 1231: 1-12.
- [10] PAPOFF G, PRESUTTI D, LALLI C, et al. CASP4 gene silencing in epithelial cancer cells leads to impairment of cell migration, cell-matrix adhesion and tissue invasion[J], 2018, 8(1): 17705.
- [11] TSO PH, YUNG LY, WANG Y, et al. RGS19 stimulates cell proliferation by deregulating cell cycle control and enhancing Akt signaling[J]. Cancer Lett, 2011, 309(2): 199-208.

(4): e0043.

- [4] LU C, ZHANG W, PENG Y, et al. Endoscopic balloon dilatation in the treatment of benign ureteral strictures: a meta-analysis and systematic review[J]. J Endourol, 2019, 33(4): 255-262.
- [5] 惠强,秦荣良,高学林,等.球囊扩张术治疗继发性输尿管狭窄疗效分析[J].现代泌尿外科杂志,2020,(3):225-229.
- [6] 邱智,张军晖,张际青,等.输尿管软镜碎石术后输尿管支架管留置时间的研究[J].中华泌尿外科杂志,2018,39(7):537-539.
- [7] CHOI J, CHUNG KJ, CHOO SH, et al. Long-term outcomes of two types of metal stent for chronic benign ureteral strictures [J]. BMC Urol, 2019, 19(1): 34.
- [8] MOSKOVITZ B, HALACHMI S, NATIV OJ. A new self-expanding, large-caliber ureteral stent: results of a multicenter experience[J]. J Endourol, 2012, 26: 1523-1527.
- [9] ENGEL O, RINK M, FISCH M. Management of iatrogenic ureteral injury and techniques for ureteral reconstruction[J]. Curr Opin Urol, 2015; 25(4): 331-335.
- [10] 田河,刘亚东,闫本纯,等.非复杂性输尿管结石输尿管镜碎石术后支架管留置必要性的Meta分析[J].现代泌尿外科杂志,2017,22(10):773-778,802.
- [11] FIUK J, BAO Y, CALLEARY JG, et al. The use of internal stents in chronic ureteral obstruction[J]. J Urol, 2015, 193(4): 1092-1100.
- [12] BAHOUTH Z, MEYER G, HALACHMI S, et al. Multicenter experience with allium ureteral stent for the treatment of ureteral stricture and fistula[J]. Harefuah, 2015, 154(12): 753-756, 806.

(编辑 杨婉婉)

(上接第875页)

- [12] CHA YL, LI P D, YUAN LJ, et al. EIF4EBP1 overexpression is associated with poor survival and disease progression in patients with hepatocellular carcinoma [J]. PLoS One, 2015, 10(2): e0117493.
- [13] BOUQUEREL P, GSTALDER C, MULLER D, et al. Essential role for SphK1/S1P signaling to regulate hypoxia-inducible factor 2alpha expression and activity in cancer [J]. Oncogenesis, 2016, 5: e209.
- [14] 王宁,李明义,杨培谦.肾癌预后分析系统概述[J].中国医刊,2016,(9):26-28.
- [15] 陈敏,张勇.基于TCGA数据库分析BIRC5在肾透明细胞癌中的表达及预后[J].现代泌尿外科杂志,2020,(4):344-349.
- [16] 范龙,王燕,史本涛,等. ALDH2在肾透明细胞癌中的表达及临床意义[J].现代泌尿外科杂志,2018,(4):263-267.
- [17] 栾志宇,韩飞,刘文斌,等.肾透明细胞癌中SLAMF1基因表达变化及其诊断预后的价值[J].现代泌尿外科杂志,2018,(6):418-421.
- [18] 石胜军,田斌群.共表达网络分析筛选肾透明细胞癌进展相关基因[J].现代泌尿外科杂志,2018,(12):910-916.

(编辑 杨婉婉)