

# 前列腺癌差异表达基因的分析及其 miRNA 和 lncRNA 的预测\*

宋咏刚<sup>1,2</sup>, 余鹏<sup>1,2</sup>, 胡文慧<sup>1,2</sup>, 石玉玲<sup>1,2</sup>, 赵雪<sup>1,2</sup>, 胡祖权<sup>2,3</sup>, 王赞<sup>1,2</sup>, 曾柱<sup>1,2,3\*\*</sup>

(1. 贵州医科大学 基础医学院, 贵州 贵阳 550025; 2. 贵州医科大学 贵州省免疫细胞与抗体工程研究中心 生物与医学工程重点实验室, 贵州 贵阳 550025; 3. 贵州医科大学 生物与工程学院, 贵州 贵阳 550025)

**[摘要]** 目的: 筛选前列腺癌的差异表达基因及其上下游的调控分子。方法: 通过 TCGA 数据库和 GEO 数据库, 经 RSudio 软件分析得到差异基因 (DEGenes); 采用 STRING 工具构建差异基因的相互作用网络、CYTO-SCAPE 软件筛选核心模块, 并对差异基因进行 GO 和 KEGG 分析, 运用 mirDIP 数据库预测核心基因的 miRNA, 登录 STARBASE 对 miRNA 进行生存分析并预测其 lncRNA。结果: 筛选出前列腺癌的差异表达基因共 137 个, GO 分析结果显示有 23 个富集结果, KEGG 分析有 20 个通路被富集; 对 7 个核心差异基因进行分析, 预测出 2 个与总体生存率相关的 miRNA, 这些 miRNA 有 4 个对应的 lncRNA; 最后构建 lncRNA-mRNA 互作网络。结论: 从生物信息学角度对前列腺癌的差异基因进行筛选和分析, 筛选出前列腺癌发生过程中的关键基因及其上下游的调控分子。

**[关键词]** 前列腺肿瘤; 基因表达调控; miRNA; 计算生物学; lncRNA

**[中图分类号]** R392 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1000-2707(2020)02-0161-08

**DOI:**10.19367/j.cnki.1000-2707.2020.02.007

## Analysis of Differentiall Expressed Genes Related to Prostate Cancer and Corresponding miRNA and LncRNA of Genes

SONG Yonggang<sup>1,2</sup>, YU Peng<sup>1,2</sup>, HU Wenhui<sup>1,2</sup>, SHI Yuling<sup>1,2</sup>, ZHAO Xue<sup>1,2</sup>,  
HU Zhuquan<sup>2,3</sup>, WANG Yun<sup>1,2</sup>, ZENG Zhu<sup>1,2,3</sup>

(1. School of Basic Medical Sciences, Guizhou Medical University, Guiyang 550025, Guizhou, China; 2. Immune Cells and Antibody Engineering Research Center of Guizhou Province, Key Laboratory of Biology and Medical Engineering, Guizhou Medical University, Guiyang, 550025, Guizhou, China; 3. School of Biology and Engineering, Guizhou Medical University, Guiyang, 550025, Guizhou, China)

**[Abstract]** **Objective:** To identify differentially expressed genes (DEGenes) in prostate cancer and the related regulation molecules within their upstream and downstream. **Methods:** Through TCGA and GEO databases, DEGenes were obtained from the analysis of RStudio software. An interaction network of DEGenes was constructed through STRING tool and CYTOSCAPE software to screen the core module and then carry out GO and KEGG analysis of DEGenes. The mirDIP database and STARBASE database were applied to predict miRNA and lncRNA of the core genes. **Results:** 137 DEGenes of prostate cancer were screened. 23 enrichment results were collected by GO analysis and 20 signaling pathways were enriched by KEGG analysis. After analysis of seven core DEGenes, two miRNAs which were related to the overall survival in prostate cancer patients and four corresponding lncRNAs were

\*[基金项目] 国家自然科学基金(11762006, 31771014, 31660258, 31860262); 贵州省自然科学基金资助项目[黔科合基础(2018)1412], 黔科合平台人才[(2016)5676], 黔科合人才团队[(2015)4021], 黔科合平台人才[(2017)5718]; 2011 协同创新中心[黔教合协同创新字(2015)04]; 贵州省细胞与基因工程创新群体[黔教合 KY 字(2016)031]

\*\* 通信作者 E-mail: zengzhu@gmc.edu.cn

predicted. Finally an interaction network of lncRNA to mRNA was built. **Conclusions:** The study screens and analyzes DEGenes related to prostate cancer from the perspective of bioinformatics. Regulation molecules of upstream and downstream corresponding to the core genes are screened and predicted. It may provide a theoretical evidence for exploring potential biomarkers in the diagnosis and treatment of prostate cancer.

[ **Key words** ] prostatic neoplasms; gene expression regulation; miRNA; computational biology; lncRNA

前列腺癌是全球第二大男性癌症,同时也是全球第四大癌症,有着极高的发病率和死亡率<sup>[1]</sup>。前列腺癌是一种无症状的肿瘤,在整个癌症发生过程中没有任何症状,通过临床手段很难检测。前列腺癌不断增长时,会伴随膀胱颈梗阻、癌细胞转移等症状,这时通常不可能进行治愈性治疗<sup>[2]</sup>。因此,关于前列腺癌的肿瘤标志物的研究至关重要。miRNA 和 lncRNA 是基因表达调控的重要组成部分,特别是在癌细胞中表达显著,它能帮助理解疾病发生的分子机制<sup>[3]</sup>。前列腺癌作为一种遗传性疾病,国内外对其基因水平的调控机制和新分子靶点的研究日益增加<sup>[4]</sup>,例如基于自身免疫疗法的 Sipuleucel-T 前列腺癌疫苗,通过将 VISTA 或 PARP 等分子体外激活树突状细胞(dendritic cells, DCs)、将激活的细胞回输到体内产生免疫应答而治疗癌症<sup>[5]</sup>。本研究从生物信息学角度出发,通过将基因表达数据库(gene expression omnibus, GEO)与癌症和肿瘤图谱中心(the cancer genome atlas, TCGA)数据库关于前列腺癌的样本数据相结合,筛选前列腺癌发生过程中的关键基因及其上下游的调控分子,为临床诊断和临床靶向药物的研发提供理论基础。

## 1 资料与方法

### 1.1 基因芯片数据的获取

登录美国国家生物技术信息中心(national center for biotechnology information, NCBI)的 GEO 数据库(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>, GEO database),检索 Affymetrix 芯片数据 GSE55945 数据包含 13 例前列腺癌组织和 8 例正常组织的样本数据;登录 TCGA 数据库检索前列腺癌的转录组数据并下载,包含 504 例前列腺癌组织和 55 例癌旁组织的样本数据。

### 1.2 差异基因的分析

**1.2.1 差异基因的分析** 使用 RStudio 软件‘af-

fy’包对 GEO 原始数据文件进行标准化处理,并检验归一化处理的结果。使用‘limma’包<sup>[6]</sup>筛选表达有显著差异的基因(differentially expressed genes, DEGenes),以 $|\log FC| \geq 2$  (fold change, FC)并且 $P < 0.05$ 作为标准进行筛选<sup>[7]</sup>。通过 RStudio 软件‘edgR’包对 TCGA 的前列腺癌数据进行分析<sup>[8]</sup>,同样以 $|\log FC| \geq 2$ 并且 $P < 0.05$ 作为标准进行筛选。

**1.2.2 DEGenes 的 GO 和 KEGG 富集分析和蛋白质相互作用网络的构建** 登录 KOBAS(<http://kobas.cbi.pku.edu.cn/>):对筛选出的 DEGenes 的进行 GO 分析和京都基因和基因组百科全书(kyoto encyclopedia of genes and genomes, KEGG)途径分析<sup>[9]</sup>;登录 STRING 在线工具(<https://string-db.org/>)<sup>[10]</sup>:对筛选出的 DEGenes 构建蛋白质相互作用网络(protein-protein interaction network, PPI)<sup>[11]</sup>。将结果导入 CYTOSCAP 软件,使用‘MCODE’插件<sup>[12]</sup>对该相互作用网络进行 K 核解析(k-core decomposition),筛选出 DEGenes 的核心模块。筛选条件为 $P < 0.05$ 并且基因数目 $> 5$ <sup>[13]</sup>。

**1.2.3 核心基因相应 miRNA 的预测** 将筛选出的核心 DEGenes 导入 mirDIP 数据库,对核心 DEGenes 的 miRNA 进行预测<sup>[14]</sup>。

**1.2.4 miRNA 的生存分析及 lncRNA 的预测** 登录 STARBASE(<http://starbase.sysu.edu.cn/>),使用 Pan-Cancer 工具对预测出的 miRNA 进行生存分析,选择与前列腺癌患者生存率相关( $P < 0.05$ )的 miRNA 作为核心 miRNA。对符合条件的 miRNA 进行下游 lncRNA 的预测,为提高预测结果的准确性,选择至少在一种以上的肿瘤中被证实( $P < 0.05$ )的 lncRNA 作为结果。

**1.2.5 基因 mRNA-pathwang 网络的构建** 将符合标准的 mRNA、miRNA、lncRNA 以及重要的信号通路及之间的关系导入 CYTOSCAPE 软件中进行可视化,建立 mRNA-pathwang 网络图。

## 2 结果

### 2.1 由 RStudio 软件获得 DEGenes

芯片数据(GSE55945)经分析获得正常组织相对于前列腺癌组织的差异表达基因共 431 个 ( $|\log FC| \geq 2, P < 0.05$ )。TCGA 数据库关于前列腺癌的样本经分析,获得癌旁组织相对于前列腺癌组织的差异表达基因共 2 472 个 ( $|\log FC| \geq 2, P < 0.05$ ),部分差异表达基因及其对应信息见表 1 与表 2。利用 RStudio 软件‘venn’包对两个数据库中筛选出的差异基因使用 Merge 函数,得到两个数据库共同的 137 个 DEGenes,并构建维恩图(图 1)。

表 1 GEO 数据库正常组织与前列腺癌组织的部分差异表达基因

Tab. 1 The partial DEGenes of prostate cancer tissue to normal tissue in GEO database

基因	ID	差异倍数	<i>t</i>	<i>P</i>	校正 <i>P</i>
SLC16A2	6 567	6.147 786	7.958 077	1.44E-07	0.001 359
CDC42EP4	23 580	7.518 290	7.866 458	1.72E-07	0.001 359
SPG20	23 111	5.139 527	7.862 358	1.73E-07	0.001 359
STARD4	134 429	8.102 467	7.545 080	3.21E-07	0.001 888
GNLI	63 979	5.247 284	7.351 879	4.71E-07	0.002 213

表 2 TCGA 数据库中正常组织与前列腺癌组织的部分差异表达基因

Tab. 2 The partial DEGenes of prostate cancer tissue to normal tissue in TCGA database

基因	ID	差异倍数	<i>t</i>	<i>P</i>	校正 <i>P</i>
DBNDD1	79 007	1.351 751	4.567 878	3.59E-24	2.13E-19
SLC22A16	85 413	1.662 422	-1.611 430	5.26E-08	0.002 792
ZMYND10	51 364	2.043 506	1.252 663	2.11E-14	1.21E-09
SOX8	30 812	1.255 658	1.263 914	1.29E-14	7.40E-10
TMEM132A	54 972	1.647 376	5.230 102	5.87E-25	3.49E-20

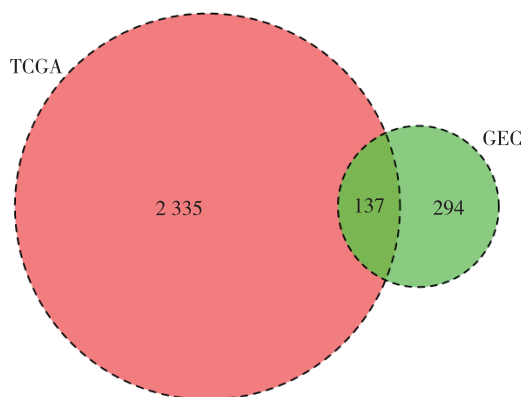


图 1 共同差异表达基因的维恩图

Fig. 1 Venn diagram of common DEGenes

### 2.2 GO 和 KEGG 富集分析 DEGenes

使用 KOBAS 网站对筛选出的 137 个 DEGenes 进行 GO 分析和 KEGG 分析,GO 分析结果显示有 23 个 GO 富集(表 3),KEGG 富集分析有 20 个通路被富集(表 4)。

### 2.3 构建 DEGenes 的 PPI 和核心基因相应 miRNA 的预测

通过 STRING 在线分析工具绘制 DEGenes 的 PPI(图 2),结果用 CYTOSCAPE 软件的“MCODE”工具对该 PPI 进行 K 核解析,以节点数 >5、所得分数 >0.4 筛选出子网络,对其中最稳定的子网络作为核心模块进行分析,核心模块包含 7 个节点基因和 21 条相互作用关系对(图 3)。使用 mirDIO 数据库对 7 个核心基因预测得到 12 个对应的 miRNA,通过 CYTOSCAPE 软件对结果进行可视化(图 3)。

### 2.4 miRNA 的生存分析及 lncRNA 的预测

登录 STARBASE 网站对预测出的 12 个 miRNA 进行生存分析,其中 *has-let-7a-5p* 和 *has-miR-98-5* 是与前列腺癌患者总体存活率相关的 miRNA ( $P < 0.05$ ,图 4、表 5);通过 Pan-Cancer 工具验证其对应的基因在前列腺癌患者的表达量,AURKB、BUB1B 和 EZH2 在前列腺癌患者体内高表达(图 5)。

### 2.5 构建 lncRNA-mRNA pathway 网络

综合以上结果,使用 CYTOSCAPE 软件对预测出的 lncRNA、与前列腺癌患者生存率有关的 miRNA、核心 DEGene 以及相关通路构建网络图(图 6),该网络涉及 3 个重要的信号通路、3 个核心基因、2 个 miRNA 和 4 个 lncRNA。见图 6。

## 3 讨论

近年来随着分子生物学、测序和数据分析技术的发展,生物信息学被广泛地应用在各种肿瘤标志物或治疗靶点的挖掘中,它可以帮助克服癌症的传统疗法中诊断延迟和主观不可靠评估等缺点<sup>[15]</sup>,特别在前列腺癌的诊断中,其黄金标准仍会有 20% 以上的假阴性率<sup>[16]</sup>。本研究通过将 TCGA 数据库和 GEO 数据库中前列腺癌的样本数据相结合,挖掘出前列腺癌高度相关的差异表达基因 137 个。对这些基因进行 K-核解析后得到 7 个核心(*KIF4A*、*AURKB*、*BUB1B*、*TPX2*、*NCAPG*、*HJURP* 和 *EZH2*)基因,其中 *BUB1B* 与前列腺癌的潜在致

表 3 差异表达基因的 GO 分析

Tab.3 GO analysis of DEGenes

基因功能	GO 编号	基因数	基因	P
plasma membrane organization	0007009	8	ANO6, CAV1...	7.81E-08
adipose tissue development	0060612	5	PPARGC1A, SH3PXD2B...	6.84E-06
extracellular matrix organization	0030198	11	ANXA2, COL4A6...	3.10E-05
membrane raft assembly	0001765	3	ANXA2, CAV1...	4.01E-05
connective tissue development	0061448	9	DLX2, EFEMP1...	5.31E-05
regulation of macrophage cytokine production	0010935	3	GPRC5B, IRAK3...	7.28E-05
negative regulation of oligodendrocyte differentiation	0048715	3	DAAM2, DLX2...	7.28E-05
regulation of cytokine production involved in immune response	0002718	5	GPRC5B, IRAK3...	0.000 104
extracellular structure organization	0043062	11	ANXA2, COL4A6...	0.000 116
macrophage cytokine production	0010934	3	GPRC5B, IRAK3...	0.000 119
regulation of production of molecular mediator of immune response	0002700	6	CD40, GPRC5B...	0.000 168

表 4 差异表达基因的 KEGG 分析

Tab.4 KEGG analysis of DEGenes

信号通路	ID	基因数	基因	P
Focal adhesion	hsa04510	6	CAV1, CCND2...	8.94E-05
Endocytosis	hsa04144	5	EHD2, CAV1...	0.002 282
Tryptophan metabolism	hsa00380	2	AOX1, HAAO	0.009 212
Cell cycle	hsa04110	3	CCND2, BUB1B...	0.009 687
Hedgehog signaling pathway	hsa04340	2	CCND2, GAS1	0.012 387
HTLV-I infection	hsa05166	4	CD40, CCND2...	0.013 093
Malaria	hsa05144	2	CD40, TGFB3	0.013 37
Hippo signaling pathway	hsa04390	3	SNAI2, CCND2...	0.017 073
Jak-STAT signaling pathway	hsa04630	3	CCND2, AOX1...	0.018 24
Viral myocarditis	hsa05416	2	CD40, CAV1	0.019 351
MicroRNAs in cancer	hsa05206	4	EZH2, TPM1...	0.020 855

表 5 miRNA 与其对应的 lncRNA

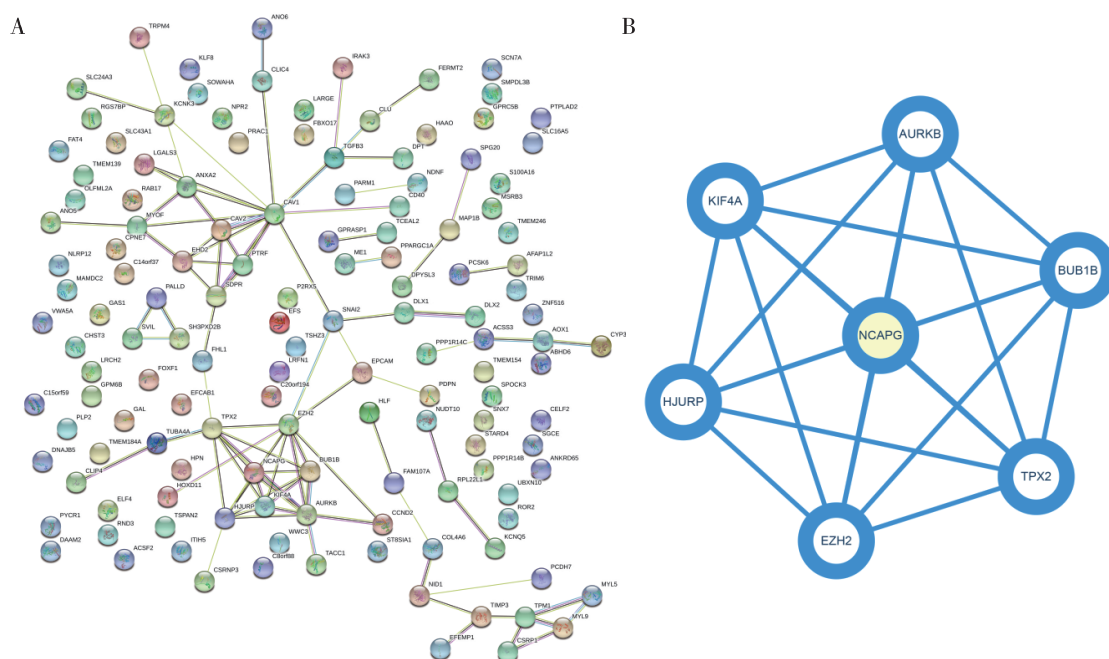
Tab.5 MiRNA and corresponding lncRNA

miRNA	lncRNA	癌症类型	P
hsa-let-7a-5p	XIST	Urothelial bladder cancer (BLCA)	0.034 798
hsa-let-7a-5p	KCNQ1OT1	Head and neck squamous cell carcinoma (HNSC)	0.000 2
hsa-let-7a-5p	NEAT1	Clear cell kidney carcinoma (KIRC)	1.21E-04
hsa-miR-98-5p	TTY15	Breast cancer (BRCA)	0.046 063
hsa-miR-98-5p	KCNQ1OT1	Head and neck squamous cell carcinoma (HNSC)	0.000 2
hsa-miR-98-5p	XIST	Lung adenocarcinoma (LUAD)	0.019 418
hsa-miR-98-5p	NEAT1	Cutaneous melanoma (SKCM)	3.06E-02

病风险有关, BUB1B 主要参与细胞周期的生物过程, 通过与 CCNB1、CDK1 等基因协同作用, 影响前列腺癌患者的疾病进展<sup>[17]</sup>。SHA 等<sup>[18]</sup>发现 PRKAR2B 主要加速细胞周期生物学过程并调节多个细胞周期基因, 通过过度表达促进趋势抵抗性前列腺癌 (castration-resistant prostate cancer, CRPC) 增殖和侵袭, 并抑制 CRPC 细胞的凋亡。组蛋白甲基转移酶 EZH2d 的失调, 会导致肿瘤抑制

性 miRNA 的表观遗传学沉默而增强前列腺癌细胞增殖和转移过程中的致癌作用<sup>[19]</sup>。

通过对筛选 137 个 DEGenes 的 GO 功能分析和 KEGG 富集分析发现, 这些 DEGenes 主要涉及细胞粘附, 细胞周期和机体炎症反应。CAV1 是 Src 激酶的重要底物, 能通过与 CSD 之间的相互作用抑制粘着斑的形成, 引起癌细胞的运动<sup>[20]</sup>。CD40/CD40L 主要参与血管生成, 在前列腺肿瘤腺



注:A 为核心模块,B 为核心模块相互作用网络图。

图 2 差异表达蛋白的核心模块与核心模块相互作用网络

Fig. 2 The central modules of PPI network of DEGenes constructed by using CYTOSCAPE and core module

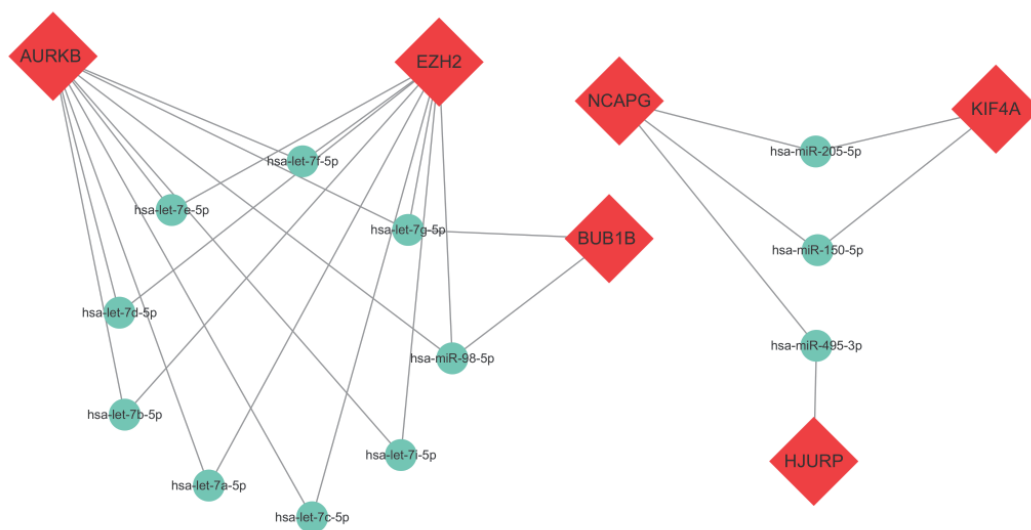


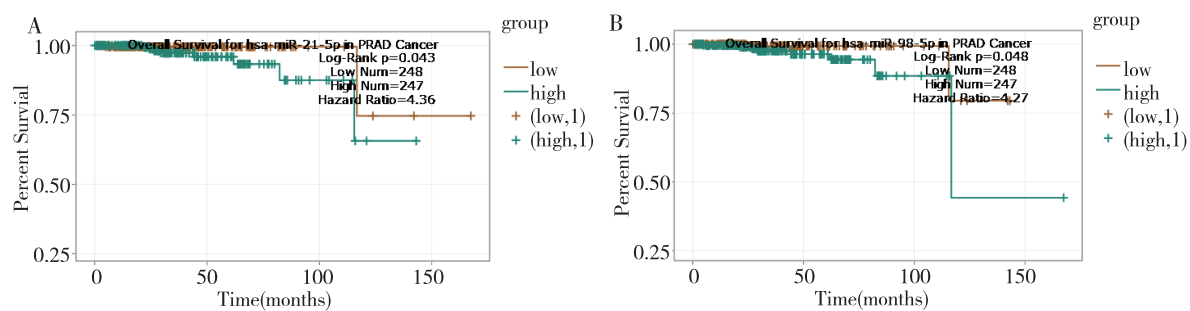
图 3 DEGenes 及其对应的 miRNA

Fig. 3 DEGenes and corresponding miRNA

体组织中,CD40 在激素难治性期分泌较高,能引起慢性炎症并导致浸润区组织损伤,对前列腺癌进展至关重要<sup>[21]</sup>。TPM1 是一种具有促凋亡功能的肌动蛋白结合肿瘤抑制因子,但在前列腺癌组织中,TPM1 发生特异性的可变剪接,通过改变 TPM1 的结构引起肌动蛋白的失调,导致肿瘤的侵袭和转

移,这种作用在肿瘤晚期尤其明显<sup>[22]</sup>。

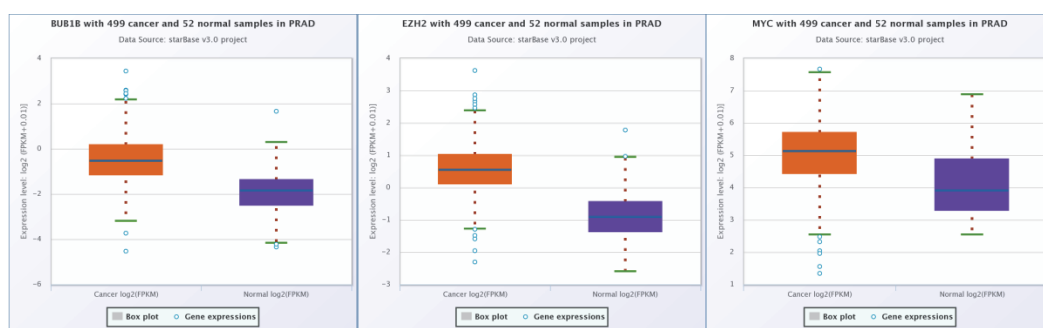
非编码 RNA 在体内不能被翻译为蛋白质,却参与多种细胞过程,主要包括 miRNA 和 lncRNA,由于具有时空或组织特异性,被广泛应用于分子靶点或肿瘤标准物的研究中<sup>[23]</sup>。本研究通过 mirDIP 数据库预测核心 DEGenes 的上游 miRNA,并将筛



注:A 为 has-miR-21-5p,B 为 has-miR-98-5p。

图 4 miRNA 的生存分析

Fig. 4 Survival analysis of miRNA



注:A 为 BUB1B,B 为 EZH2,C 为 MYC。

图 5 差异基因在前列腺癌中的表达

Fig. 5 Differential expression of DEGenes in prostatic cancer

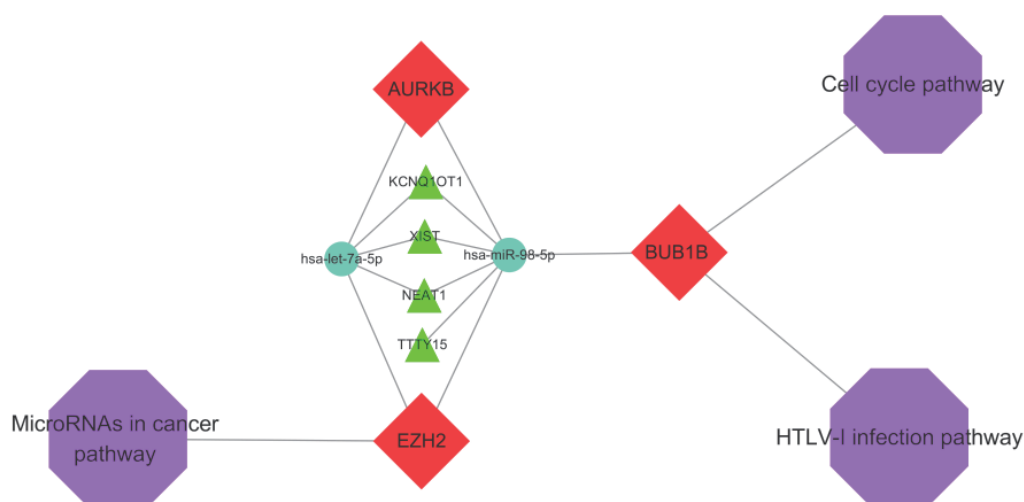


图 6 lncRNA-mRNA pathway 网络

Fig. 6 Network of lncRNA-mRNA pathway

选出的 miRNA 通过 STARBASE 数据库中结合临床样本进行生存分析,结果发现 hsa-let-7a-5p 和 hsa-miR-98-5p 与前列腺癌患者的总体生存率相关,并且它所对应的 3 个下游基因 *AURKB*、*BUB1B* 和 *EZH2* 在前列腺癌患者体内高表达。其中,hsa-let-7a-5p 已被作为 I 期肺癌的潜在生物标准物之一<sup>[24]</sup>。hsa-miR-98-5p 主要通过下调 NEAT1 的水平引起非小细胞肺癌的发生发展<sup>[25]</sup>。对以上 2 种 miRNA 进行 lncRNA 预测,共发现 4 种 lncRNA (*XIST*、*KCNQ1OT1*、*NEAT1*、*TTY15*),其中, *XIST* 和 *KCNQ1OT1* 能通过促进细胞迁移和上皮-间质细胞转化引起肿瘤的发展<sup>[26-27]</sup>。*TTY15* 来定位于 Y 染色体上,在前列腺癌细胞中高表达,临床研究证实,对 *TTY15* 和 *USP9Y* 的测定能预测前列腺癌活检的结果<sup>[28]</sup>。

本研究从生物信息学角度出发,对前列腺癌的差异基因进行筛选和分析,筛选出前列腺癌发生过程中的关键基因及其上下游的调控分子,构建了一条包含 lncRNA、miRNA 以及 mRNA 的分子作用网络,为临床诊断和临床靶向药物的研发提供理论基础。

## 4 参考文献

- [1] TAN J, JIANG X, YIN G, et al. Anacardic acid induces cell apoptosis of prostatic cancer through autophagy by ER stress/DAPK3/Akt signaling pathway[J]. *Oncol Rep*, 2017, 38(3): 1373-1382.
- [2] KESSLER B, ALBERTSEN P. The natural history of prostate cancer[J]. *Urol Clin North Am*, 2003, 30(2): 219-226.
- [3] SIVARAMAN A, BHAT K. Screening and detection of prostate cancer-review of literature and current perspective[J]. *Indian J Surg Oncol*, 2017, 8(2): 160-168.
- [4] GU J, REN L, WANG X, et al. Expression of livin, survivin and caspase-3 in prostatic cancer and their clinical significance[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 140344-140349.
- [5] JINDAY V. Immunotherapy: a glimmer of hope for metastatic prostate cancer[J]. *Chin Clin Oncol*, 2018, 7(6): 61-71.
- [6] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies[J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e472015.
- [7] YANG H, WU J, ZHANG J, et al. Integrated bioinformatics analysis of key genes involved in progress of colon cancer[J]. *Mol Genet Genomic Med*, 2019, 7(4): e588.
- [8] ZHANG S, CAO R, LI Q. Comprehensive analysis of lncRNA-associated competing endogenous RNA network in tongue squamous cell carcinoma[J]. *Peer J*, 2019, 7: e6397.
- [9] WANG Y, FAN H, ZHANG L. Biological information analysis of differentially expressed genes in oral squamous cell carcinoma tissues in GEO database[J]. *J BUON*, 2018, 23(6): 1662-1670.
- [10] INOUE T, HAGIYAMA M, ENOKI E, et al. Cell adhesion molecule 1 is a new osteoblastic cell adhesion molecule and a diagnostic marker for osteosarcoma[J]. *Life Sci*, 2013, 92(1): 91-99.
- [11] 蒙富雪, 董蓉, 吴翠芳, 等. 未成熟树突状细胞与成熟树突状细胞的细胞骨架调控相关基因表达的差异分析[J]. *基因组学与应用生物学*, 2018, 37(7): 3252-3261.
- [12] GENG R X, LI N, XU Y, et al. Identification of core biomarkers associated with outcome in glioma: evidence from bioinformatics analysis[J]. *Dis Markers*, 2018, 14(11): e0224922.
- [13] LI P, WU M, LIN Q, et al. Key genes and integrated modules in hematopoietic differentiation of human embryonic stem cells: a comprehensive bioinformatic analysis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 301-310.
- [14] SHIRDEL E A, XIE W, MAK T W, et al. NAViGaTing the micronome-using multiple microRNA prediction databases to identify signalling pathway-associated microRNAs[J]. *PLOS ONE*, 2011, 6(2): e17429.
- [15] ZHONG L, LIU Y, WANG K, et al. Biomarkers: paving stones on the road towards the personalized precision medicine for oral squamous cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1): 911-930.
- [16] TU X, QIU S, CHANG T, et al. The role of real-time elastography-targeted biopsy in the detection and diagnosis of prostate cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine*, 2018, 97(12): e0220.
- [17] RAJAN P, STOCKLRY J, SUDBERY I M, et al. Identification of a candidate prognostic gene signature by transcriptome analysis of matched pre- and post-treatment prostatic biopsies from patients with advanced prostate cancer[J]. *BMC Cancer*, 2014, 14(1): 977-986.
- [18] SHA J, XUE W, DONG B, et al. PRKAR2B plays an oncogenic role in the castration-resistant prostate cancer[J]. *Oncotarget*, 2016, 8(4): 6114-6129.
- [19] LING Z, WANG X, TAO T, et al. Involvement of aber-

- rantly activated HOTAIR/EZH2/miR-193a feedback loop in progression of prostate cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2017, 36(1): 159–173.
- [20] MENG F, SAXENA S, LIU Y, et al. The phospho-caveolin-1 scaffolding domain dampens force fluctuations in focal adhesions and promotes cancer cell migration[J]. Mol Biol Cell, 2017, 28(16): 2190–2201.
- [21] PACE G, MASSIMO C D, AMICIS D D, et al. Inflammation and endothelial activation in benign prostatic hyperplasia and prostate cancer[J]. Int Braz J Urol, 2011, 37(5): 617–622.
- [22] THORSEN K, SORENSEN K D, BREMS-ESKILDSEN A S, et al. Alternative splicing in colon, bladder, and prostate cancer identified by exon array analysis[J]. Mol Cell Proteomics, 2008, 7(7): 1214–1224.
- [23] KOWALSKI M P, KRUDE T. Functional roles of non-coding Y RNAs[J]. Int J Biochem Cell Biol, 2015, 66: 20–29.
- [24] ZEYBEK A, OZ N, KALEMCI S, et al. Diagnostic value of mir-125b as a potential biomarker for stage I lung adenocarcinoma lung Adenocarcinoma [J]. Curr Mol Med, 2019, 19(3): 216–227.
- [25] WU F, MO Q, WAN X, et al. NEAT1/has-mir-98-5p/ MAPK6 axis is involved in non-small-cell lung cancer (NSCLC) development[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3): 2836–2846.
- [26] CHEN X, XIONG D, YE L, et al. Atractylenolide II reverses the influence of lncRNA XIST/miRNA-30a-5p/ ROR1 axis on chemo-resistance of colorectal cancer cells [J]. J Cell Mol Med, 2019, 23(5): 3151–3165.
- [27] RUIJUAN Z, ZHIJUN W, QIANYUN Y, et al. KCNQ1OT1/miR-217/ZEB1 feedback loop facilitates cell migration and epithelial-mesenchymal transition in colorectal cancer[J]. Cancer Biol Ther, 2019, 20(6): 886–896.
- [28] 罗振国, 李淑奎, 陶然, 等. 检测尿液中的 USP9Y-TTTY15RNA 对前列腺癌的早期诊断 [J]. 黑龙江医药科学, 2017, 40(3): 30–31, 34.  
(2019-11-15 收稿, 2020-01-09 修回)  
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 丁廷森

(上接第 155 页)

- [14] MARTINON F. Targeting endoplasmic reticulum signaling pathways in cancer[J]. Acta Oncologica, 2012, 51(7): 822–830.
- [15] BHAT T A, CHAUDHARY A K, KUMAR S, et al. Endoplasmic reticulum-mediated unfolded protein response and mitochondrial apoptosis in cancer[J]. Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Reviews on Cancer, 2017, 1867(1): 58–66.
- [16] MOHAMED E, CAO Y, RODRIGUEZ P C. Endoplasmic reticulum stress regulates tumor growth and anti-tumor immunity: a promising opportunity for cancer immunotherapy[J]. Cancer Immunology, Immunotherapy, 2017, 66(8): 1069–1078.
- [17] BETTIGOLE S E, GLIMCHER L H. Endoplasmic Reticulum Stress in Immunity[J]. Annual Review of Immunology, 2015, 33(1): 107–138.
- [18] MEI Y, THOMPSON M D, COHEN R A, et al. Endoplasmic reticulum stress and related pathological processes[J]. Journal of Pharmacological & Biomedical Analysis, 2013, 1(2): 1000107.  
(2019-11-15 收稿, 2020-01-06 修回)  
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 乐萍

(上接第 160 页)

- [12] SHOU L D, YAN Z, KUN Y, et al. Melatonin up-regulates the expression of the GATA-4 transcription factor and increases testosterone secretion from leydig cells through ROR $\alpha$  signaling in an in vitro goat spermatogonial stem cell differentiation culture system[J]. Molecular Sciences, 2017, 8(66): 592–605.
- [13] 袁梦, 林艳云, 高鹏等. 1840 MHz 电磁辐射对雄性 SD 大鼠性激素的影响及其抗氧化损伤作用研究 [J]. 现代医学研究进展, 2017(28): 5406–5411.
- [14] MYUNG G, CHAN J P. Effect of electromagnetic field exposure on the reproductive system[J]. Clinical and Experimental Reproductive Medicine, 2012, 39(1): 1–9.
- [15] ALI A, AMIR A K, ASGHAR R, et al. A review on Electromagnetic fields (EMFs) and the reproductive system [J]. Electron Physician, 2016, 8(7): 2655–2662.  
(2019-12-18 收稿, 2020-01-03 修回)  
中文编辑: 刘平; 英文编辑: 冉海勇