【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2023. 04. 007

肿瘤防治专题

KMT2D 在前列腺癌患者中的表达及其与临床病理特征和预后的关系

李鸿斌, 贺宝忠, 侯琳, 冯东, 樊茂宇

基金项目：山西省重点研发计划项目(201903D321157)
作者单位：037000　山西省大同市第五人民医院/山西大同大学第一临床医学院泌尿外科
通信作者：贺宝忠, E-mail：HBZ2213@ sohu. com

【摘　要】 **目的**　探讨组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2D(KMT2D)在前列腺癌患者中的表达,以及其与临床病理特征和预后的关系。**方法**　选取 2015 年 7 月—2017 年 7 月山西省大同市第五人民医院泌尿外科行前列腺癌根治术治疗的患者 126 例为观察组,并根据随访 3 年预后情况分为预后良好亚组(n = 88)、预后不良亚组(n = 38),另外选择同期医院健康体检志愿者 120 例作为健康对照组。收集受试者临床资料,采用实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测受试者血清 KMT2D 表达水平,Cox 回归分析影响前列腺癌患者预后的因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 KMT2D 对前列腺癌不良预后的预测价值。**结果**　观察组血清 KMT2D 水平高于健康对照组(t/P = 8.504/ < 0.001);预后不良亚组血清 KMT2D 水平高于预后良好亚组(t/P = 6.601/ < 0.001);Gleason 评分 > 7 分、有微血管侵犯、TNM Ⅲ期、有淋巴结转移的前列腺癌患者血清 KMT2D 相对表达量分别高于 Gleason 评分≤7 分、无微血管侵犯、TNM Ⅰ ~ Ⅱ期、无淋巴结转移的患者,差异均有统计学意义(t/P = 3.958/ < 0.001、2.292/0.024、3.022/0.003、5.982/ < 0.001);KMT2D 低表达患者 3 年生存率显著高于 KMT2D 高表达患者(χ^2/P = 10.112/0.001);Cox 回归分析结果显示,KMT2D 高表达、Gleason 评分 > 7 分、TNM 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移是前列腺癌患者预后不良的危险因素[OR(95% CI) = 1.245(1.019 ~ 1.521)、1.063(1.010 ~ 1.119)、1.152(1.053 ~ 1.261)、1.474(1.127 ~ 1.928)]。ROC 曲线分析显示,血清 KMT2D 预测前列腺癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.814,敏感度为 0.680,特异度为 0.908,约登指数为 0.588。**结论**　KMT2D 在前列腺癌患者血清中呈高表达,对于患者预后不良具有较好的预测价值,且是预后不良的危险因素。

【关键词】 前列腺癌;组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2D;预后;相关性
【中图分类号】 R737.52　　【文献标识码】 A

Expression of KMT2D in patients with prostate cancer and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis

Li Hongbin, He Baozhong, Hou Lin, Feng Dong, Fan Maoyu. Department of the Fifth People's Hospital of Datong, Shanxi Province, Datong 037000, *China*
*Corresponding author: He Baozhong, E-mail: HBZ*2213@ *sohu. com*
Funding program: Key R&D Plan Project of Shanxi Province (201903*D*321157)

【**Abstract**】 **Objective**　To investigate the expression of histone lysine methyltransferase 2D (KMT2D) in patients with prostate cancer and its relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods**　A total of 126 patients with prostate cancer undergoing radical prostatectomy in the Urological Department of the Fifth People's Hospital of Datong City, Shanxi Province, from July 2015 to July 2017 were selected as the observation group, and were divided into a subgroup with good prognosis (n = 88) and a subgroup with poor prognosis (n = 38) based on the 3-year follow-up. In addition, 120 health examination volunteers from the same hospital were selected as the health control group. Clinical data of subjects were collected, and serum KMT2D expression levels were measured using real-time fluorescence quantitative PCR (qRT-PCR). Cox regression analysis was used to analyze factors that affect the prognosis of prostate cancer patients. The predictive value of serum KMT2D for poor prognosis of prostate cancer was analyzed using subject performance characteristic curve (ROC). **Results**　The serum KMT2D level in the observation group was higher than that in the healthy control group (t/P = 8.504/ < 0.001); The serum KMT2D level in the poor prognosis subgroup was higher than that in the good prognosis subgroup (t/P = 6.601/ < 0.001); The relative expression of KMT2D in prostate cancer patients with Gleason

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

score > 7, microvascular invasion, TNM stage III, and lymph node metastasis was significantly higher than those with Gleason score ≤ 7, microvascular invasion, TNM stage I-II, and lymph node metastasis, respectively (t/P = 3.958/ < 0.001, 2.292/0.024, 3.022/0.003, 5.982/ < 0.001); The 3-year survival rate of patients with low expression of KMT2D is significantly higher than that of patients with high expression of KMT2D (χ^2/P = 10.112/0.001); Cox regression analysis showed that high expression of KMT2D, Gleason score > 7, TNM stage III, and lymph node metastasis were risk factors for poor prognosis in prostate cancer patients [*OR (95% CI)* = 1.245 (1.019 – 1.521), 1.063 (1.010 – 1.119), 1.152 (1.053 – 1.261), 1.474 (1.127 – 1.928)]. ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of serum KMT2D for predicting poor prognosis in prostate cancer patients was 0.814, the sensitivity was 0.680, the specificity was 0.908, and the Jordan index was 0.588. **Conclusion** KMT2D is highly expressed in the serum of prostate cancer patients, which has a good predictive value for poor prognosis and is a risk factor for poor prognosis.

【**Key words**】 Prostate cancer; Histone-lysine N-methyltransferase 2D; Clinicopathological characteristics; Prognosis; Correlation

前列腺癌是目前临床上常见且严重危害老年男性的重要疾病[1-2]。随着医学科技的不断发展,前列腺癌的诊出率不断上升,且逐渐趋于年轻化。目前对于前列腺癌的筛查手段较少,主要通过直肠指诊和前列腺特异性抗原(PSA)检测,然而前者敏感度较低,后者特异度较差,因此探索具有较高敏感度和特异度指标对于前列腺癌的诊断和预后评估意义重大[3-4]。组蛋白赖氨酸甲基转移酶 2D(KMT2D)是一种存在于哺乳动物的调节因子,参与肿瘤的发生和发展[5]。Xiong 等[6]研究发现,KMT2D 在胃癌组织中过表达,低水平的 KMT2D 可有效抑制癌细胞增殖。本研究通过检测 KMT2D 在前列腺癌中的表达,以及其与临床病理参数和预后的关系,旨在为前列腺癌的早期诊断和预后评估寻找新的生物靶标因子,报道如下。

1　资料与方法

1.1　临床资料　选取 2015 年 7 月—2017 年 7 月山西省大同市第五人民医院泌尿外科行前列腺癌根治术的患者 126 例为观察组,年龄 36 ~ 74 (58.45 ± 10.67) 岁,体质量指数(BMI)(23.67 ± 1.97) kg/m^2;病程 1 ~ 6(3.51 ± 0.84)年;家族遗传史 23 例;合并症:糖尿病 16 例,高血压 20 例;低危前列腺癌(Gleason 评分≤7 分)45 例,高危前列腺癌(Gleason 评分 > 7 分)81 例[7]。另外选择同期医院健康体检志愿者 120 例作为健康对照组,年龄 32 ~ 76 (60.89 ± 8.35) 岁,BMI (22.54 ± 1.96) kg/m^2。2 组年龄、BMI、病程、家族遗传史、合并症等资料比较差异无统计学意义(P > 0.05),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(15-00539),受试者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2　病例选择标准　(1)纳入标准:①符合 2014 版《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》中前列腺癌诊断标准[7];②首次进行前列腺癌根治手术;③临床资料完整。(2)排除标准:①合并其他恶性肿瘤者;②有严重肝、肾疾病者;③有严重免疫缺陷者;④临床资料不全者。

1.3　观测指标与方法

1.3.1　血清 KMT2D 水平检测:患者入院后次日、健康体检者体检当日采集清晨空腹肘静脉血 3 ml,离心留取血清置于 – 80℃ 冰箱中保存备用。使用 TRIzol 试剂(购自上海生工科技有限公司)提取受试者血清总 RNA,后进行反转录(MLV 反转录试剂盒购自上海广锐生物科技有限公司)。取反转录产物进行 qRT-PCR 反应,qRT-PCR 仪购自美国 Bio-Rad 公司(型号:CFX384),试剂盒购自上海雅吉生物科技有限公司。qRT-PCR 反应程序:95℃ 预变性 5 min,95℃ 变性 30 s、60℃ 退火 30 s,64℃ 延伸 35 s,共循环 40 次。引物由上海吉凯基因技术有限公司合成,KMT2D 正向引物 5'-ACCATGTGAAGAACAGGAAGAG-3',反向引物 5'-TCACCCTGGCTCAGATTAGA-3';β-actin 正向引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向引物 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。以 β-actin 为内源对照,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 KMT2D 的表达水平。

1.3.2　随访情况:主要以电话及门诊复查的方式对所有前列腺癌患者进行为期 3 年的随访,随访截止时间 2020 年 7 月,患者随访率为 100%。生存时间为术后至患者死亡时间或最终随访截止时间。以前列腺癌患者出现转移、复发或死亡情况为终点事件,未出现终点事件为预后良好亚组,出现终点事件为预后不良亚组。

1.4　统计学方法　采用 SPSS 20.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验;计数资料以频数或率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Cox 回归分析前列腺癌患者预后

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

不良的危险因素;采用受试者工作特征曲线(ROC)分析血清 KMT2D 在前列腺癌患者预后不良中的预测价值。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2　结　果

2.1　2 组血清 KMT2D 表达水平比较　观察组血清 KMT2D 表达水平为(1.26 ±0.24),显著高于健康对照组的(1.01 ±0.22),差异具有统计学意义(t/P = 8.504/ <0.001)。

2.2　2 亚组血清 KMT2D 表达水平比较　预后不良亚组患者血清 KMT2D 表达水平为(1.44 ±0.32),高于预后良好亚组的(1.14 ±0.19),差异具有统计学意义(t/P =6.601/ <0.001)。

2.3　KMT2D 表达水平与前列腺癌患者临床/病理特征的关系　不同年龄、肿瘤直径的前列腺癌患者血清 KMT2D 相对表达量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);Gleason 评分 >7 分、有微血管侵犯、TNM Ⅲ期、有淋巴结转移的前列腺癌患者血清 KMT2D 相对表达量分别高于 Gleason 评分≤7 分、无微血管侵犯、TNM Ⅰ~Ⅱ期、无淋巴结转移的前列腺癌患者,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

表 1　血清 KMT2D 表达水平与前列腺癌患者临床病理特征的关系

Tab. 1　Relationship between serum KMT2D expression level and clinicopathological characteristics in patients with prostate cancer

项　目		例数	KMT2D	t 值	P 值
年龄	≥58 岁	56	1.28 ±0.24	0.974	0.332
	<58 岁	70	1.24 ±0.22		
Gleason 评分	>7 分	81	1.32 ±0.27	3.958	<0.001
	≤7 分	45	1.15 ±0.19		
微血管侵犯	有	73	1.30 ±0.25	2.292	0.024
	无	53	1.20 ±0.23		
肿瘤直径	<3 cm	57	1.22 ±0.23	1.622	0.107
	≥3 cm	69	1.29 ±0.25		
TNM 分期	Ⅰ/Ⅱ期	55	1.20 ±0.21	3.022	0.003
	Ⅲ期	71	1.33 ±0.26		
淋巴结转移	无	47	1.09 ±0.17	5.982	<0.001
	有	79	1.36 ±0.28		

2.4　血清 KMT2D 与前列腺癌患者预后的关系　经 3 年随访,126 例患者生存 88 例(69.84%),死亡 38 例(30.16%)。将前列腺癌患者血清 KMT2D 均值 1.26 作为高、低表达的分界值,KMT2D 低表达前列腺癌患者 3 年生存率为 81.08% (60/74),显著高于 KMT2D 高表达患者的 53.85% (28/52),差异有统计学意义(χ^2 =10.112,P =0.001),见图 1。

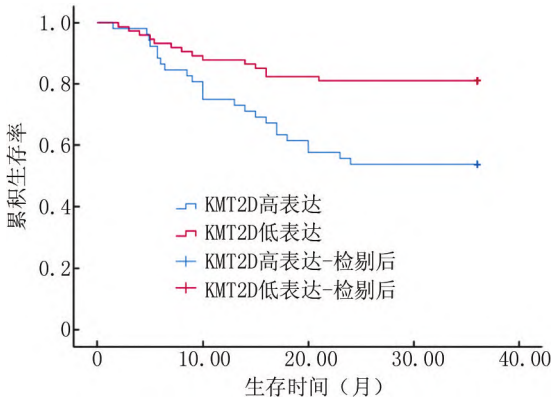

图 1　血清 KMT2D 表达与前列腺癌患者预后的关系

Fig. 1　Relationship between serum KMT2D expression and prognosis in patients with prostate cancer

2.5　Cox 回归分析前列腺癌患者预后不良的影响因素　以前列腺癌患者预后为因变量(预后不良 =1,预后良好 =0),以 KMT2D(高表达 =1,低表达 =0),Gleason 评分(>7 分 =1,≤7 分 =0),微血管侵犯(有 =1,无 =0),TNM 分期(Ⅲ期 =1,Ⅰ~Ⅱ期 =0),淋巴结转移(有 =1,无 =0)为自变量进行 Cox 回归分析,结果显示,KMT2D 高表达、Gleason 评分 >7 分、TNM 分期为Ⅲ期、有淋巴结转移是前列腺癌患者预后不良的危险因素($P<0.05$),见表 2。

表 2　Cox 回归分析前列腺癌患者预后不良的影响因素

Tab. 2　Cox Regression Analysis of Factors Affecting the Poor Prognosis of Prostate Cancer Patients

变　量	β 值	SE 值	$Wald$ 值	P 值	OR(95% CI)
KMT2D 高表达	0.219	0.102	4.615	0.032	1.245(1.019~1.521)
Gleason 评分 >7 分	0.061	0.026	3.662	0.019	1.063(1.010~1.119)
微血管侵犯	0.108	0.163	0.439	0.508	1.114(0.809~1.533)
TNM 分期Ⅲ期	0.141	0.046	9.462	0.002	1.152(1.053~1.261)
淋巴结转移	0.388	0.137	8.000	0.005	1.474(1.127~1.928)

2.6　血清 KMT2D 预测前列腺癌患者预后不良的价值　绘制 ROC 曲线显示,血清 KMT2D 诊断前列腺癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)为 0.814(95% CI 0.730 ~ 0.899),最佳临界值为 1.338,敏感度为 0.680,特异度为 0.908,约登指数为 0.588,见图 2。

3　讨　论

前列腺癌是一种在男性泌尿生殖系统较为常见的恶性肿瘤疾病,近年来我国男性前列腺癌发病率逐年升高,据有关报道称,截至 2019 年我国前列腺癌的发病率仅次于肺癌,位居男性恶性肿瘤的第二位[8-9]。前列腺癌的发生和发展过程较为复杂,通常有多种因

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

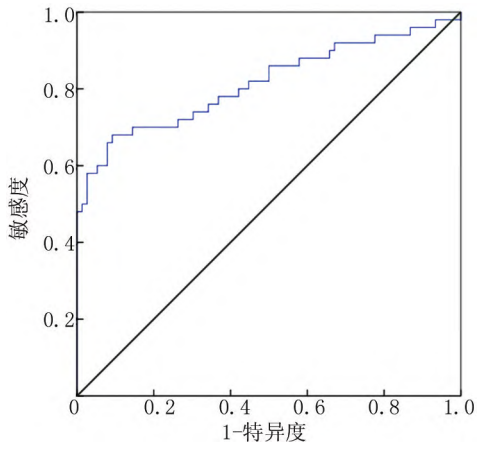

图 2　ROC 曲线分析血清 KMT2D 对前列腺癌患者预后不良的预测价值

Fig. 2　ROC curve analysis of the predictive value of serum KMT2D for poor prognosis in patients with prostate cancer

素和多基因的参与,术后复发是造成患者死亡的主要原因之一[10]。

Lv 等[11]通过一系列研究探讨了 KMT2D 在前列腺癌 DNA 损伤中的作用及 KMT2D 在表观遗传调控中的潜在机制。调低 KMT2D 可通过干扰抗氧化基因表达和增加细胞内活性氧水平,使细胞对 DNA 损伤敏感,从而导致细胞凋亡和衰老。KMT2D 的缺失降低了增强子活性标记 H3K4me1 和 H3K27ac 的丰度,从而阻断了细胞对氧化应激反应的关键介质 FOXO3 的 DNA 结合,抑制了抗氧化基因的转录。此外,前列腺癌细胞中 KMT2D 的缺失也增加了它们对基因毒性抗癌药物和多聚腺苷二磷酸核糖聚合酶(PARP)抑制剂的敏感性,表明低水平的 KMT2D 可能介导前列腺癌对特定治疗的反应。这些发现进一步强调 KMT2D 在前列腺癌进展中的重要作用,能够抑制前列腺癌的发展进程。

吕世栋[12]对前列腺癌临床病例样本进行免疫组化染色,结果发现,与良性前列腺增生组织样本比较,肿瘤组织中 KMT2D 水平显著升高,生存分析发现 KMT2D 高表达组患者预后不良的发生率较高,认为 KMT2D 在前列腺癌中高表达,与患者的不良预后及肿瘤的高侵袭性具有一定相关性。进一步更深入地探索 KMT2D 沉默抑制前列腺癌进展的分子机制,采用转录组测序技术联合分析,结果表明 KMT2D 沉默后细胞整体 H3K4mel 水平下降。综合分析,在前列腺癌中,KMT2D 沉默会影响 LIFR 和 KLF4 基因增强子活性,抑制基因表达,进而抑制 PI3K/AKT 通路,使得肿瘤细胞的增殖、迁移、侵袭活性下降,最终抑制肿瘤进展。本研究发现,KMT2D 在前列腺癌患者血清中呈高表达,预后不良亚组血清 KMT2D 水平高于预后良好亚组,与以往研究结果相似,提示 KMT2D 低表达与前列腺癌细胞增殖和迁移能力的减弱及癌组织恶性程度降低有关。原因可能是 KMT2D 通过调控和激活 PI3K/AKT 通路,促进了肿瘤细胞的生长和转移,但其具体作用机制目前尚不十分清楚。

有报道称临床分期为Ⅲ期的患者肿瘤蔓延快,治疗难度大,其术后易出现复发转移的风险[13]。Gleason 评分是目前临床上应用较广的前列腺癌组织分级方法,与前列腺癌的生物学行为和预后具有很高的相关性,Gleason 评分 >7 分被鉴定为高危前列腺癌,患者在术后也容易出现复发转移的风险[14]。本研究中 Gleason评分 >7 分患者的 KMT2D 相对表达量高于 Gleason评分≤7 分患者,提示 KMT2D 高表达与前列腺癌患者的组织分级密切相关。KMT2D 低表达患者 3 年生存率显著高于高表达患者,进一步 Cox 回归分析,结果显示血清 KMT2D 高表达是前列腺癌患者预后不良的危险因素。经 ROC 曲线分析,血清 KMT2D 对前列腺癌患者预后具有较高的预测价值,且具有较高的特异度。提示血清 KMT2D 高表达与患者预后不良关系密切,有望作为评估前列腺癌患者预后的生物性指标,对改善患者预后意义重大。

综上所述,KMT2D 在前列腺癌患者血清中表达上调,其与临床病理参数及患者预后不良密切相关,可作为预测前列腺癌患者预后的有效生物靶标。本研究不足之处在于所研究样本例数较少,血清 KMT2D 在前列腺癌中的作用机制复杂,因此需在之后的研究中扩大研究样本数量,进一步探讨血清 KMT2D 在前列腺癌中的作用机制,为后续开发以 KMT2D 作为前列腺癌治疗靶点的药物提供理论依据。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

李鸿斌:设计研究方案,实施研究过程;贺宝忠、冯东:实施研究过程,资料搜集整理;侯琳:论文审核,论文修改;樊茂宇:进行统计学分析,论文修改

参考文献

[1] Carlsson SV, Vickers AJ. Screening for prostate cancer[J]. Med Clin North Am, 2020, 104(6): 1051-1062. DOI: 10.1016/j.mcna.2020.08.007.

[2] Groeben C, Wirth MP. Prostate cancer: Basics on clinical appearance, diagnostics and treatment[J]. Med Monatsschr Pharm, 2017, 40(5): 192-201.

[3] 冯国亮,张建伟,徐泉泉,等. IGF-IR 与前列腺癌发生发展及预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2020, 12(3): 327-331. DOI: 10.3969/j.issn.1674-6929.2020.03.017.　(下转 382 页)

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net

[6] Sadeghi S, Poorebrahim M, Rahimi H, et al. In silico studying of the whole protein structure and dynamics of Dickkopf family members showed that N-terminal domain of Dickkopf 2 in contrary to other Dickkopfs facilitates its interaction with low density lipoprotein receptor related protein 5/6[J]. J Biomol Struct Dyn, 2019, 37(10): 2564-2580. DOI: 10.1080/07391102.2018.1491891.

[7] Supsavhad W, Hassan BB, Simmons JK, et al. Effect of Dickkopf-1 (Dkk-1) and SP600125, a JNK inhibitor, on Wnt signaling in canine prostate cancer growth and bone metastases[J]. Vet Sci, 2021, 8(8): 459-467. DOI: 10.3390/vetsci8080153.

[8] 吴春晓,顾凯,龚杨明,等. 2015 年中国结直肠癌发病和死亡情况分析[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(4): 241-245. DOI: 10.19401/j.cnki.1007-3639.2020.04.001.

[9] 姜志超,孙永琨,张雯,等. 瑞戈非尼治疗晚期结直肠癌患者真实世界数据分析[J]. 中华医学杂志, 2020, 100(26): 2018-2022. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200424-01304.
Jiang ZC, Sun YK, Zhang W, et al. Real world data analysis of patients with advanced colorectal cancer treated with regafinil[J]. Chinese Medical Journal, 2020, 100(26): 2018-2022. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20200424-01304.

[10] Kuchay S, Giorgi C, Simoneschi D, et al. PTEN counteracts FBXL2 to promote IP3R3- and Ca^{2+}-mediated apoptosis limiting tumour growth[J]. Nature, 2017, 546(7659): 554-558. DOI: 10.1038/nature22965.

[11] Pan S, Wu W, Ren F, et al. MiR-346-5p promotes colorectal cancer cell proliferation in vitro and in vivo by targeting FBXL2 and activating the β-catenin signaling pathway[J]. Life Sci, 2020, 244(5): 1173-1180. DOI: 10.1016/j.lfs.2020.117300.

[12] Ueda Y, Moriwaki K, Takeuchi T, et al. O-GlcNAcylation-mediated degradation of FBXL2 stabilizes FOXM1 to induce cancer progression[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2020, 521(3): 632-638. DOI: 10.1016/j.bbrc.2019.10.164.

[13] Mason B, Laman H. The FBXL family of F-box proteins: variations on a theme[J]. Open Biol, 2020, 10(11): 2003-2019. DOI: 10.1098/rsob.200319.

[14] Chen TC, Chuang JY, Ko CY, et al. AR ubiquitination induced by the curcumin analog suppresses growth of temozolomide-resistant glioblastoma through disrupting GPX4-Mediated redox homeostasis[J]. Redox Biol, 2020, 30(5): 1014-1023. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101413.

[15] Gan DX, Wang YB, He MY, et al. Lung cancer cells-controlled Dkk-1 production in brain metastatic cascade drive microglia to acquire a pro-tumorigenic phenotype[J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8(2): 5914-5925. DOI: 10.3389/fcell.2020.591405.

[16] Dahlmann M, Monks A, Harris ED, et al. Combination of Wnt/β-catenin targets S100A4 and DKK1 improves prognosis of human colorectal cancer[J]. Cancers (Basel), 2021, 14(1): 37. DOI: 10.3390/cancers14010037.

[17] Kim HY, Park JH, Won HY, et al. CBX7 inhibits breast tumorigenicity through DKK-1-mediated suppression of the Wnt/β-catenin pathway[J]. FASEB J, 2015, 29(1): 300-313. DOI: 10.1096/fj.14-253997.

[18] Wang W, He Y, Rui J, et al. miR-410 acts as an oncogene in colorectal cancer cells by targeting dickkopf-related protein 1 via the Wnt/β-catenin signaling pathway[J]. Oncol Lett, 2019, 17(1): 807-814. DOI: 10.3892/ol.2018.9710.

[19] Guo S, Xiao P, Li B, et al. Co-immunizing with PD-L1 induces $CD8^+$ DCs-mediated anti-tumor immunity in multiple myeloma[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 84(7): 1065-1076. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106516.

[20] Liu Y, Yue M, Li Z. FOSL1 promotes tumorigenesis in colorectal carcinoma by mediating the FBXL2/Wnt/β-catenin axis via Smurf1[J]. Pharmacol Res, 2021, 165(90): 1054-1065. DOI: 10.1016/j.phrs.2020.105405.

(收稿日期:2022-11-02)

(上接 376 页)

[4] Aydin AM, Haberal B, Artykov M, et al. Clinicopathological predictors of positive 68Ga-PSMA-11 PET/CT in PSA-only recurrence of localized prostate cancer following definitive therapy[J]. Ann Nucl Med, 2019, 33(5): 326-332. DOI: 10.1007/s12149-019-01340-1.

[5] Yan P, Wang Y, Meng X, et al. Whole exome sequencing of ulcerative colitis-associated colorectal cancer based on novel somatic mutations identified in Chinese patients[J]. Inflamm Bowel Dis, 2019, 25(8): 1293-1301. DOI: 10.1093/ibd/izz020.

[6] Xiong W, Deng Z, Tang Y, et al. Downregulation of KMT2D suppresses pmliferation andinducesapoptosis of gastric cancer[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 504(1): 129-136. DOI: 10.1016/j.bbrc.2018.08.143.

[7] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2014: 62-65.

[8] 冯小兰,黄喜健. 前列腺癌组织前列腺特异性抗原、雄激素受体、嗜铬粒蛋白 A 表达与 Gleason 分级的相关性[J]. 现代医学与健康研究电子杂志, 2022, 6(8): 98-102.

[9] 陈宏达,郑荣寿,王乐,等. 2019 年中国肿瘤流行病学研究进展[J]. 中华疾病控制杂志, 2020, 24(4): 373-379. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2020.04.001.

[10] 刘云,甘为,张正龙,等. miR-182 在前列腺癌组织中的表达及其对前列腺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(9): 1674-1678. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb.2018.09.015.

[11] Lv S, Wen H, Shan X, et al. Loss of KMT2D induces prostate cancer ROS-mediated DNA zdamage by suppressing the enhancer activity and DNA binding of antioxidant transcription factor FOXO3[J]. Epigenetics, 2019, 14(12): 1194-1208. DOI: 10.1080/15592294.2019.1634985.

[12] 吕世栋. 组蛋白甲基化转移酶 KMT2D 缺失介导前列腺癌氧化 DNA 损伤的作用和机制研究[D]. 广州:南方医科大学, 2020.

[13] Kim TW, Lee YS, Yun NH, et al. MicroRNA-17-5p regulates EMT by targeting vimentin in colorectal cancer[J]. Br J Cancer, 2020, 123(7): 1123-1130. DOI: 10.1038/s41416-020-0940-5.

[14] Cosma G, Acampora G, Brown D, et al. Prediction of pathological stage in patients with prostate cancer: A neuro-fuzzy model[J]. PLoS One, 2016, 11(6): e0155856. DOI: 10.1371/journal.pone.0155856.

(收稿日期:2022-12-15)

(C)1994-2023 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved.　http://www.cnki.net