

• 论 著 •

7 种数据库工具对 MRPL13 蛋白在乳腺癌中的
表达、功能分析及预后价值研究*

符 亮,袁永强,李 玲,王 科[△]
(重庆医科大学附属永川医院检验科,重庆 402160)

摘要:**目的** 通过 Oncomine、cBioPortal、癌症细胞系百科全书(CCLE)和 The human protein atlas 等多个数据库,探讨线粒体核糖体蛋白 L13(MRPL13)在乳腺癌组织与正常乳腺组织的表达差异,并进一步分析 MRPL13 表达与乳腺癌患者预后的关系。**方法** 首先利用 Oncomine 和 cBioPortal 数据库分析 MRPL13 在乳腺癌和正常乳腺组织中的表达差异,用 CCLE 数据库分析 MRPL13 在乳腺癌细胞系中的表达情况,并利用 The human protein atlas 数据库观察 MRPL13 蛋白水平的表达变化。接着,通过 String 数据库建立 MRPL13 的共表达网络,并且利用 DAVID 数据库对共表达网络进行 GO 生物学功能和 KEGG 信号通路富集分析。最后利用 cBioPortal 和 Kaplan-Meier Plot 在线分析网络工具探索分析 MRPL13 表达变化与乳腺癌患者生存期的关系。**结果** Oncomine 数据库发现 MRPL13 在乳腺癌中高表达($P=5.55\times10^{-9}$),cBioPortal 数据库显示 816 例乳腺癌患者样本中有 43% 的 MRPL13 基因表达上调。同样在 CCLE 数据库也发现 MRPL13 在乳腺癌细胞系中高表达,3 个数据库结果一致。The human protein atlas 数据库发现 MRPL13 蛋白中等程度表达且主要集中在细胞质与细胞膜内。cBioPortal 和 Kaplan-Meier Plotter 网络在线分析均显示乳腺癌患者中 MRPL13 高表达能显著降低乳腺癌患者生存期,差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 相较于正常组织,MRPL13 在乳腺癌中高表达,且提示乳腺癌患者预后不良,可作为乳腺癌患者预后评估的分子标志物之一。

关键词: 乳腺癌; 线粒体核糖体蛋白 L13; 数据库
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.07.016 **中图法分类号:**R734.2
文章编号:1673-4130(2020)07-0836-07 **文献标识码:**A

**Biological analysis and prognostic value of MRPL13 in breast cancer:a study
based on several databases and bioinformatics***
FU Liang,YUAN Yongqiang,LI Ling,WANG Ke[△]
(Department of Clinical Laboratory,Yongchuan Hospital of Chongqing Medical
University,Chongqing 402160,China)

Abstract: Objective To explore the expression of mitochondrial ribosomal protein L13(MRPL13) between breast carcinoma and normal breast tissues based on Oncomine,cBioPortal,cancer cell line encyclopedia (CCLE) and the human protein atlas database,and analyze the relationship between the expression of MRPL13 and prognosis of breast carcinoma patients. **Methods** Firstly,through both Oncomine and cBioPortal database to find out the different expression of MRPL13 in breast carcinoma and normal tissue and analyze the expression of MRPL13 in cell line by CCLE database. After that,through the human protein atlas database to analyze the protein expression level of MRPL13 in breast cancer. Then to establish MRPL13 co-expression network by String database and to conduct GO enrichment and KEGG pathway analysis for this network by DAVID database. Next,through cBioPortal and Kaplan-Meier Plot to analyze the overall survival of breast cancer patients with MRPL13. **Results** MRPL13 was obviously over-expressed in breast cancer based on Oncomine database($P=5.55\times10^{-9}$). cBioPortal database showed that among about 43% of the 816 samples MRPL13 was up-regulated in breast cancer. CCLE database also found MRPL13 was over-expression in cell line of breast cancer. Through the human protein atlas database to identify MRPL13 protein was moderate ex-

* 基金项目:重庆市科卫联合项目(2018MSXM020)。
作者简介:符亮,男,技师,主要从事乳腺癌的分子标志物的筛选及鉴定研究。 [△] 通信作者,E-mail:701022@hospital.cqmu.edu.cn。
本文引用格式:符亮,袁永强,李玲,等.7 种数据库工具对 MRPL13 蛋白在乳腺癌中的表达、功能分析及预后价值研究[J]. 国际检验医学杂志,2020,41(7):836-841.

pression in breast cancer and mainly expression in cytoplasmic or membranous. Finally, both cBioPortal and Kaplan-Meier Plotter reveal patients with the over-expressed level of MRPL13 might obviously reduce survival rate($P < 0.05$). **Conclusion** over-expressed MRPL13 in breast cancer may predict lower survival, which also could regard as one of the prognostic biomarkers for breast cancer patients.

Key words: breast cancer; mitochondrial ribosomal protein L13; database

无论是在中国还是欧美等发达国家,乳腺癌都是全球范围内女性最常见的恶性肿瘤。据全球癌症年报数据显示,2012 年全球共有 170 万新发乳腺癌病例,2018 年增加到了 210 万例,乳腺癌死亡病例数由 2012 年的 52 万增加到 2018 年的 63 万,乳腺癌的发病率和病死率都跃居女性恶性肿瘤中的首位^[1-2]。虽然近年来以手术、化疗、放疗和内分泌治疗等综合治疗方法使乳腺癌的治疗取得了满意成效,但其病死率仍然居高不下,据统计,乳腺癌病死率比上世纪末增长了 38.4%,乳腺癌已严重威胁女性健康,防治形势严峻^[3]。现阶段乳腺癌患者疗效及预后情况仍不乐观。主要原因是缺乏早期诊断、治疗敏感和预后判断的特异性的分子生物标志物。随着精确医学时代来临,在分子层面有关乳腺癌早期诊断、治疗及与预后观察的分子标志物的研究日益增多,深入研究乳腺癌的分子病理生理机制,寻找一些新型分子标志物预测乳腺癌的发展和预后,指导个体化治疗,以期改善患者的预后,提高乳腺癌患者生存质量,引起研究者们极大的关注。

目前研究表明,线粒体核糖体蛋白(MRP)基因的表达差异和 MRP 基因改变介导的线粒体氧化磷酸化(OXPHOS)缺陷在肿瘤的发展中发挥着重要的作用^[4]。MRPL13 由核基因编码,位于 8 号染色体 q24.12 上,是 MRP 的主要组成部分,主要协助线粒体蛋白的生物合成。虽然已有多项关于 MRP 基因在不同类型肿瘤表达差异的研究,但目前关于 MRPL13 表达在乳腺癌中的相关作用尚未见报道。本研究通过利用 Oncomine、cBioPortal 和 String 等多个数据库探索 MRPL13 在乳腺癌组织中表达情况和生物学功能,预测其在乳腺癌中预后的价值,为乳腺癌预后判断及相关分子机制提供有力的数据和理论依据。

1 资料与方法

1.1 Oncomine 数据库 为获取 MRPL13 在乳腺正常组织及癌组织的表达差异,在 Oncomine 数据库(<https://www.oncomine.org/resource/login.html>)设置搜索条件:(1)“Gene:MRPL13”;(2)“Analysis Type:Cancer vs. Normal Analysis”;(3)“Cancer Type:Breast Cancer”;(4)“Data Type:mRNA”;(5)“Sample Type:Clinical Specimen”,并进一步设置 $P=0.05$,差异倍数:1.5, gene bank 为前 10% 获取相

关资料。

1.2 cBioPortal 数据库 利用癌症基因图谱(TCGA)的子数据库可视化在线数据库 cBioPortal(<http://www.cBioPortal.org/index.do>)获取临床数据,搜索条件为“Breast Invasive Carcinoma(TCGA, Cell 2015)”子库数据,选定“Putative copy-number alterations from GISTIC、mRNA Expression, Select one of the profiles below: mRNA Expression z-scores(RNA Seq V2 RSEM)”,进一步通过“OncoPrint”、“Co-expression”和“Survival”分别获得“MRPL13”在乳腺癌组织中的表达情况和共表达相关基因,以及分析乳腺癌患者生存预后临床信息。

1.3 癌症细胞系百科全书(CCLE) 通过利用 CCLE(<http://amp.pharm.mssm.edu/Harmonizome/resource/Cancer+Cell+Line+Encyclopedia>)对 MRPL13 基因进行组织细胞系分析,从而得到 MRPL13 基因在细胞系中的表达情况。

1.4 String 数据库与 DAVID 数据库 通过 String 数据库(www.string.org)获取这些共表达基因的互作用关系组并进一步确定共表达网络。接着利用 DAVID(<http://david.ncifcrf.gov/>)数据库对 MRPL13 进行生物学和信号通路功能分析,功能富集采用基因本体论(GO)分析,信号通路采用京都基因与基因组百科全书(KEGG)数据库分析。

1.5 The human protein atlas 数据库 在 The Human Protein Atlas 数据库(<http://www.proteinatlas.org/>)内输入关键字“MRPL13”,选择“Pathology”模块,找到 MRPL13 抗体(No:HPA060899)在乳腺癌中的蛋白免疫组化实验展开分析。

1.6 Kaplan-Meier Plotter 在线分析工具 利用 Kaplan-Meier Plotter 在线分析工具^[5](<http://www.kmplot.com/>)对乳腺癌患者总生存率进行分析,设置条件:(1)“Cancer type: breast cancer”;(2)“Gene: MRPL13”;(3)“Survival: OS”。

1.7 统计学处理 在共表达基因相关性分析中,对 Spearman 相关系数 >0.55 的基因进一步筛选。关于功能及通路富集分析, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。生存分析采用 Kaplan-Meier 法,计数资料用 $n/\%$ 表示,用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2.1 乳腺癌中 MRPL13 的表达情况 基于 Oncomine 数据库, 获得了 7 项研究涉及 MRPL13 在乳腺癌组织和正常组织中的表达情况, 共 2 999 个样本, 其中包括不同临床类型的乳腺癌(乳腺小叶癌、乳腺浸润性导管癌、乳腺导管原位癌、乳腺小管癌等), 结果显示相较于正常乳腺组织, MRPL13 表达水平在不同类型的乳腺癌中均显著增高($P < 0.05$), 见表 1、图 1。为了进一步证实 MRPL13 在乳腺癌组织表达上调, 进一步从 cBioPortal 可视化在线数据库中获取了 816

乳腺癌数据集/数据库	乳腺癌病理类型	对照组 (<i>n</i>)	病例组 (<i>n</i>)	<i>P</i>	差异倍数	基因组
ZHAO	乳腺小叶癌	3	20	3.25×10^{-7}	2.483	AA148505.1
	浸润性导管癌	3	37	5.55×10^{-9}	2.861	N55669.1
RADVANYI	浸润性导管癌	9	31	4.00×10^{-3}	1.966	NM_014078.5
MA	浸润性导管上皮癌	14	9	6.23×10^{-4}	1.894	NM_014078.5
	原位导管上皮癌	14	9	5.91×10^{-4}	1.995	NM_014078.5
TURASHVILI	浸润性导管癌	20	5	9.00×10^{-3}	1.917	NM_014078.5
RICHARDSON	导管癌	7	40	1.99×10^{-6}	2.895	NM_014078.5
CURTIS	浸润性导管癌和浸润性小叶癌	144	90	1.60×10^{-22}	1.675	NM_014078.5
	浸润性导管癌	144	1 556	7.11×10^{-58}	1.703	NM_014078.5
	乳腺小管癌	144	67	3.15×10^{-17}	1.667	NM_014078.5
	乳腺癌	144	14	2.00×10^{-4}	1.585	NM_014078.5
						AB049640.1
TCGA	浸润性导管癌	61	389	3.88×10^{-21}	1.834	BC009190.2
	浸润癌	61	76	3.85×10^{-12}	1.664	BC021744.2

例临床样本,在这些临床中 43% 的样本(348 例)MRPL13 基因表达上调或扩增。同时,继续从 CCLE 数据库里获取了 37 类人体肿瘤的相关数据,结果显示癌组织中 MRPL13 基因细胞系均具有不同程度的表达,其中乳腺癌排在第 2 位,显示在乳腺癌肿瘤组织中 MRPL13 基因高表达(图 2)。因此从 3 个不同数据库(Oncomine 数据库、cBioPortal 数据库和 CCLE 数据库)中获得了一致结果,MRPL13 蛋白在乳腺癌组织表达上调。

2.2 MRPL13 共表达网络的构建及功能分析 为了进一步探索 MRPL13 及其共表达基因在乳腺癌中可能发挥的作用机制,为科研及临床治疗提供线索,利用 cBioPortal 数据库前期筛选到与 MRPL13 共表达的基因,并选择中等程度以上共表达的基因,并进一步通过 String 数据库发现它们的共表达基因的互作关系组,节点共有 71 个,即共有 71 种蛋白质与 MR-

PL13 蛋白有着直接或间接的联系,蛋白网络图富集 P 为 9.1×10^{-10} ,见图 3。

通过利用 DAVID 数据库进一步探索 MRPL13 在乳腺癌中的生物学功能,生物学过程主要富集在细胞有丝分裂周期和减数分裂的调节,DNA 代谢及重组修复、RNA 加工修饰、RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始、双链断裂修复、RNA 转录起始点的调节、转录后的修饰与加工及蛋白质大分子复合体的组装;分子功能主要富集在转录因子与转录起始点结合的调控;这些功能的发挥主要依赖于核膜、核内腔、线粒体膜、核质、染色体、细胞器内膜、核糖体、核仁、氧化呼吸链及周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物等。KEGG 通路分析主要富集在细胞周期、卵母细胞减数分裂等,见表 2。

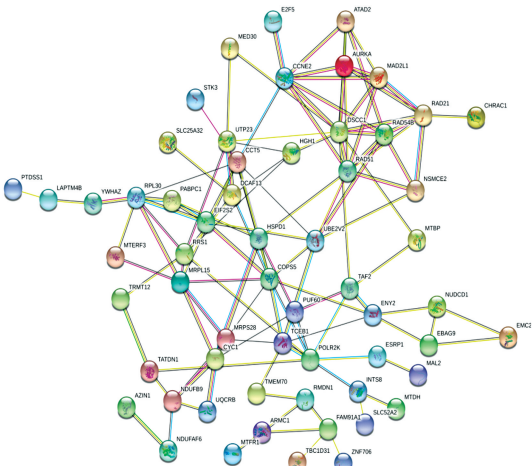


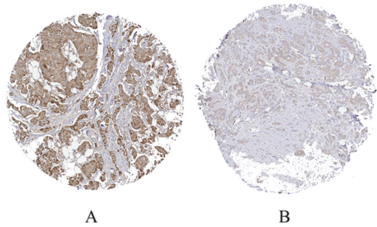
图 3 MRPL13 基因共表达网络图

表 2 与 MRPL13 密切相关的基因及基因功能富集分析

项目	基因 ID	功能	P
BP	GO:0022403	细胞周期阶段	9.27×10^{-5}
	GO:0006310	DNA 重组	5.13×10^{-4}
	GO:0006396	RNA 加工	6.14×10^{-4}
	GO:0006302	DNA 双链断裂修复	1.37×10^{-3}
	GO:0007049	细胞周期	1.43×10^{-3}
	GO:0000278	有丝分裂周期	1.87×10^{-3}
	GO:0006461	蛋白质复合物装配	1.89×10^{-3}
	GO:0006259	DNA 代谢过程	1.91×10^{-3}
	GO:0007067	细胞分裂	7.57×10^{-3}
	GO:0006281	DNA 修复	1.79×10^{-2}
	GO:0006367	RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始	2.42×10^{-2}
	GO:0006352	转录起始	3.50×10^{-2}
	GO:0006974	对 DNA 损伤刺激的反应	4.28×10^{-2}
	GO:0007126	减数分裂	4.72×10^{-2}
CC	GO:0031981	核内腔	5.78×10^{-5}
	GO:0005739	线粒体	3.25×10^{-3}
	GO:0030529	核糖体蛋白复合物	7.99×10^{-3}
	GO:0005654	核浆	9.56×10^{-3}
	GO:0031966	线粒体膜	1.10×10^{-2}
	GO:0000228	核染色质	1.81×10^{-2}
	GO:0019907	周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物	2.05×10^{-2}
	GO:0005743	线粒体内膜	2.06×10^{-2}
	GO:0019866	细胞器内膜	2.61×10^{-2}
	GO:0070469	呼吸链	2.74×10^{-2}
	GO:0005730	核仁	3.12×10^{-2}
	GO:0031090	细胞器膜系统	3.15×10^{-2}
MF	GO:0008134	转录结合因子	2.19×10^{-2}
KEGG	hsa04110	细胞周期	1.81×10^{-3}
	hsa04114	卵母细胞减数分裂	1.12×10^{-2}
	hsa05016	亨廷顿氏舞蹈病	4.10×10^{-2}

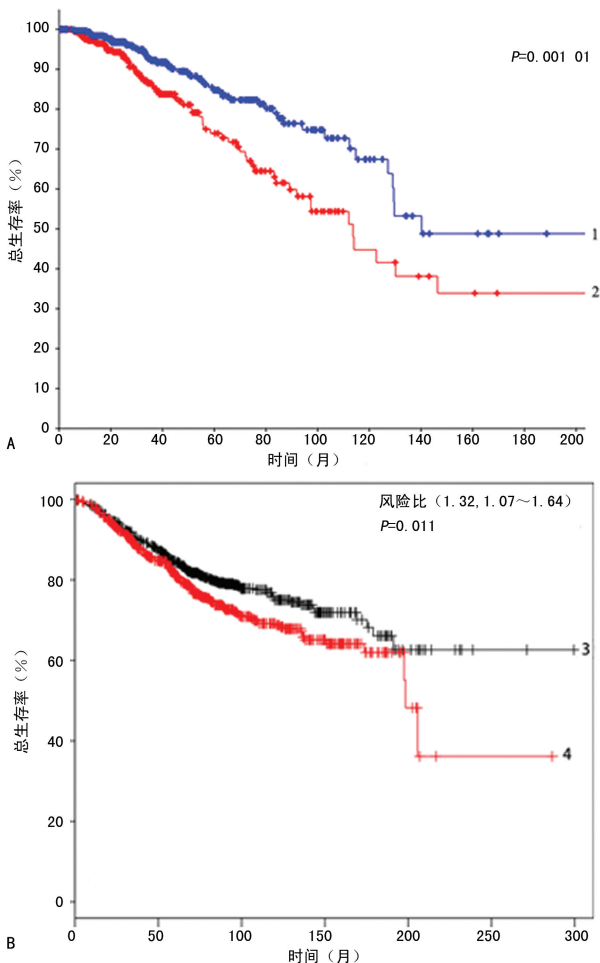
注:BP 为生物学过程;CC 为细胞组分;MF 为分子功能;KEGG 为京都基因与基因组百科全书。

2.3 MRPL13 在乳腺癌中的蛋白表达情况 从 The human protein atlas 数据库中获取到 12 例乳腺癌组织的蛋白表达情况,共 12 例,包括 9 例乳腺导管癌和 3 例乳腺小叶癌,发现 MRPL13 在乳腺癌组织中呈现中等程度的阳性蛋白表达有 10 例(图 4A),仅有 2 例呈现弱阳性蛋白表达(图 4B),几乎全部集中表达在细胞质与细胞膜内。



注:A 为乳腺癌组织中中等程度阳性的 MRPL13 蛋白的表达;B 为乳腺癌组织中弱阳性 MRPL13 蛋白的表达。A 和 B 均采用免疫组化染色,放大倍数×200。

图 4 MRPL13 在乳腺癌中蛋白表达情况



注:A 是基于 cBioPortal 数据库的生存率图,1 表示 MRPL13 低表达病例,2 表示 MRPL13 高表达病例;B 是基于网络在线工具 Kaplan-Meier Plotter 的生存率图,3 表示 MRPL13 低表达病例,4 表示 MRPL13 高表达病例。

图 5 MRPL13 表达量与乳腺癌患者总生存期的关系

2.4 MRPL13 高表达与乳腺癌患者预后关系 基于 cBioPortal 数据库,发现在 814 例乳腺癌患者中,低表

达组的乳腺癌患者(348 例)的平均生存期是 140.18 个月,而高表达组(466 例)的平均生存期则是 113.7 个月,MRPL13 高表达组乳腺癌患者的总生存时间较低表达组显著缩短,差异有统计学意义($P=0.00101$),见图 5A。利用网络在线工具 Kaplan-Meier Plotter 分析 1402 例乳腺癌患者与 MRPL13 表达总生存率的关系,结果也显示 MRPL13 基因高表达与乳腺癌患者总生存率下降,差异有统计学意义($P=0.011$),见图 5B。综上,两个数据库均发现 MRPL13 表达水平对乳腺癌患者的总生存时间有着显著影响,提示 MRPL13 高表达患者预后较差。

3 讨论

近年来,乳腺癌患者的生存质量得到了很大程度的改善,但是发病率逐年升高,且仍有部分患者预后较差,因此深入研究乳腺癌发生发展的分子机制,寻找新的治疗靶点和预后标志物十分重要^[6]。最近一项针对人类 9 种不同肿瘤的基因表达谱分析发现 MRP 基因在癌症组织中的表达存在显著差异^[7]。然而,目前仍然不清楚 OXPHOS 缺陷在肿瘤中的发生发展作用机制。但是已有多项研究发现 MRP 基因表达差异和改变与 OXPHOS 损伤密切相关。例如,有研究发现 MRPL11 表达下调是 OXPHOS 表达改变和翻译缺陷的决定因素,并且在人体头颈部鳞状细胞癌发展过程中发挥着重要作用^[8]。同时也有研究表明结直肠癌发生和进展中存在多个 MRP 基因的表达上调,其中 MRPL21 和 MRPL16 呈明显高表达,这些上调表达的 MRP 基因可作为结直肠癌潜在的预后标志物^[9]。在一项裸鼠体内实验发现,MRPL28 基因的表达差异直接影响线粒体代谢过程的改变,并且这种改变是胰腺癌侵袭进展的关键^[10]。然而,将 MRP 改变与癌细胞活性联系起来的潜在机制仍有待阐明。

目前有研究发现,线粒体缺陷参与肿瘤细胞的生长及侵袭,并且肿瘤 OXPHOS 缺陷主要与人类线粒体 DNA(mtDNA)缺失或点突变有关。mtDNA 是一个双链环状 DNA,可编码 13 种蛋白,并且这 13 种蛋白都是 OXPHOS 系统中有氧呼吸产生 ATP 的重要成分,而 13 种必需 OXPHOS 蛋白亚基的生物合成 mtDNA 编码合成的最终执行者依赖线粒体核糖体^[11]。目前已有研究发现,由 MRPL13 介导的 OXPHOS 缺陷可以通过增强 CLN1 表达来进一步增加肝癌细胞侵袭活性,导致肝癌患者预后不良^[12]。但目前 MRPL13 在乳腺癌中的作用仍不清楚。肿瘤细胞的发生发展高度依赖 OXPHOS,其在迅速形成结节肿块过程中会经历间歇性缺氧,因此以往人们认为 OXPHOS 缺陷是一种癌症伴随现象,然而近些年来多项研究支持 OXPHOS 损害与肿瘤侵袭密切相

关^[13-15]。线粒体内含 13 个编码线粒体 OXPHOS 的蛋白质,但只产生 13 个 mtDNA 编码的 OXPHOS 亚基,而线粒体核糖体才是合成必需 OXPHOS 蛋白的最终执行者^[11,16]。人类 MRP 包括小的 28S 和大的 39S 亚基。小亚单位(MRPS)由 30 个有丝分裂核糖体蛋白组成,大亚单位(MRPL)由 52 个 MRPS 组成^[17]。有研究表明线粒体功能障碍促进迁移和侵袭性肿瘤细胞活动,在许多癌症中通过活性氧生成或低氧诱导因子 1 α 积累^[18]。这些结果均表明,深入研究 MRP 与肿瘤进展之间关系,可能有助于理解肿瘤发生过程中涉及的新的分子和代谢机制。

在本研究中,首先利用 Oncomine 数据库分析获取了 MRPL13 在不同类型乳腺癌中均呈现表达显著上调的情况,然后再通过 TCGA 的可视化在线数据库 cBioPortal 和 CCLE 数据库获得一致结果,紧接着从 The human protein atlas 数据库中获取到 MRPL13 在乳腺癌组织中呈现中等程度的阳性蛋白表达。因此,从多种不同得数据库,不同的角度证实了 MRPL13 在乳腺癌组织表达上调。在此理论基础上,利用 String 数据库与 DAVID 数据库构建了 MRPL13 表达网络和 GO 分析及 KEGG 分析,通过对 MRPL13 共表达网络构建及分析发现其可能参与细胞有丝分裂周期和减数分裂的调节,DNA 代谢及重组修复、RNA 加工修饰、RNA 聚合酶 II 启动子的转录起始、双链断裂修复、RNA 转录起始点的调节、转录后的修饰与加工及蛋白质大分子复合体的组装;并且对转录因子与转录起始点结合进行调控;这些功能的发挥依赖于核膜、核内腔、线粒体膜、核质、染色体、细胞器内膜、核糖体、核仁、氧化呼吸链及周期蛋白依赖性蛋白激酶全酶复合物等,同时也参与细胞周期、卵母细胞减数分裂所涉及的信号通路。最后,通过 cBioProtal 数据库进行生存分析发现 MPRL13 高表达组乳腺癌患者的总生存时间较低表达组显著缩短,提示乳腺癌患者预后不良;同时又利用了网络在线工具 Kaplan-Meier Plotter 进行分析,得到结论相一致。但仍需实验对 MRPL13 在乳腺癌中的表达及功能进行验证,深入探讨其功能和作用机制。

4 结 论

通过使用 Oncomine 数据库、cBioPortal、CCLE 数据库和 The human protein atlas 数据库发现了一致的结果 MRP L13 在乳腺癌组织表达上调,并进一步通过蛋白水平发现 MRPL13 蛋白呈现中等程度表达且主要集中表达在细胞质与细胞膜内。最后利用 cBioProtal 数据库和网络在线工具 Kaplan-Meier Plotter 分析对 MRPL13 高表达组乳腺癌患者进行生存分析发现 MPRL13 高表达组乳腺癌患者的

总生存时间较低表达组显著缩短,提示乳腺癌患者预后不良。MRP L13 可以作为乳腺癌的一种潜在的新型分子诊断和预后评估生物标志物,该研究为科研实验和临床研究提供了线索,需实验对 MRPL13 在乳腺癌中的表达及功能进行验证,深入探讨其功能和作用机制。

参考文献

- [1] TORRE L A, BRAY F, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics, 2012 [J]. CA Cancer J Clin, 2015, 65 (2): 87-108.
- [2] 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]. CA Cancer J Clin, 2018, 68 (6): 394-424.
- [3] LU G P, YIN Y M, ZHOU X F, et al. Advances in bone metastasis mechanism and targeted therapy of breast cancer [J]. Modern Oncol, 2017, 25 (2): 314-318.
- [4] GOPISETTY G, THANGARAJAN R. Mammalian mitochondrial ribosomal small subunit (MRPS) genes: A putative role in human disease [J]. Gene, 2016, 589 (1): 27-35.
- [5] GYORFFY B, LANCZKY A, EKLUND A C, et al. An online survival analysis tool to rapidly assess the effect of 22,277 genes on breast cancer prognosis using microarray data of 1809 patients [J]. Breast Cancer Res Treatment, 2010, 123 (3): 725-731.
- [6] MILLER K D, SIEGEL P L, LIN C C, et al. Cancer treatment and survivorship statistic [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66 (4): 271-289.
- [7] KECHAVARZI B, JANGE S C. Dissecting the expression landscape of RNA-binding proteins in human cancers [J]. Genome Biol, 2014, 15 (1): R14.
- [8] KOC E C, HACIOSMANOGLU E, CLAUDIO P P, et al. Impaired mitochondrial protein synthesis in head and neck squamous cell carcinoma [J]. Mitochondrion, 2015, 24 (1): 113-121.
- [9] KIM J C, KIM S Y, ROH S A, et al. Gene expression profiling; canonical molecular changes and clinicopathological features in sporadic colorectal cancers [J]. World J Gastroenterol, 2008, 14 (43): 6662-6672.
- [10] CHEN Y, CAIMS R, PAPANDREOU I, et al. Oxygen consumption can regulate the growth of tumors, a new perspective on the Warburg effect [J]. PLoS One, 2009, 4 (9): e7033.
- [11] FALKENBERG M, LARSSON N G, GUSTAFSSON C M. DNA replication and transcription in mammalian mitochondria [J]. Annu Rev Biochem, 2007, 76 (1): 679-699.
- [12] LEE Y K, LIM J J, JEOUN U W, et al. Lactate-mediated mitoribosomal defects impair mitochondrial oxidative phosphorylation and promote hepatoma cell invasiveness [J]. J Biol Chem, 2017, 292 (49): 20208-20217. (下转第 845 页)

- ankylosing spondylitis[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(16): 5106-5113.
- [5] 贾慧宇,程光慧. Th17 细胞与 Treg 细胞及相关细胞因子在 SLE 患者外周血中的表达及意义[J]. 河北医学, 2018, 24(8): 1277-1281.
- [6] 梁洁,赵向聪,闫宁,等. PTEN 调控类风湿关节炎 Th17/Treg 免疫失衡的研究进展[J]. 中华医学杂志, 2019, 99(9): 717-720.
- [7] 中华医学会风湿病学分会. 强直性脊柱炎诊断及治疗指南[J]. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(8): 557-559.
- [8] MENG Y, XU H, ZHANG S, et al. Genetic polymorphisms near IL-21 gene associated with Th17 cytokines confer risk for systemic lupus erythematosus in Chinese Han population[J]. Lupus, 2019, 28(3): 406-413.
- [9] GAO M, LIU LX, WU F L, et al. The changes of Th17/Treg and related cytokines: IL-17, IL-23, IL-10, and TGF- β in respiratory syncytial virus bronchiolitis rat model[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2017, 16(5): 386-395.
- [10] CHEN W, LI F F, LI C, et al. Artemisinin ameliorates the symptoms of experimental autoimmune myasthenia gravis by regulating the balance of TH1 cells, TH17 cells and Treg cells[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(5): 1217-1223.
- [11] EISSA M M, MOSTAFA D K, GHAZY A A, et al. Anti-arthritis activity of schistosoma mansoni and trichinella spiralis derived-antigens in adjuvant arthritis in rats; role of FOXP3⁺ treg cells[J]. PLoS One, 2016, 11(11): e0165916.
- [12] 陈磊,卞光军,段新秀,等. X 线、CT 和 MRI 在早期强直性脊柱炎骶髂关节病变诊断中应用的价值[J]. 影像研究与医学应用, 2019, 3(4): 49-50.
- [13] 赵利平. 放射影像学检查在早期强直性脊柱炎骶髂关节病变的应用评价[J]. 现代医用影像学, 2019, 28(1): 61-62.
- [14] ARÉVALO M, GRATACÓS M J, MORENO M, et al. Influence of HLA-B27 on the ankylosing spondylitis phenotype; results from the REGISPONSER database[J]. Arthritis Res Ther, 2018, 20(1): 221.
- [15] 杜冉冉,王师,张火兵,等. HLA-B27 与强直性脊柱炎相关性研究进展[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(4): 589-592.
- [16] SVEAAS S H, BERG I J, PROVAN S A, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with ankylosing spondylitis; a cross-sectional comparative study[J]. Scand J Rheumatol, 2015, 44(2): 118-124.
- [17] 陈栋,孙伟. 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体抗体融合蛋白对强直性脊柱炎患者疗效及炎症因子、脊柱活动度的影响[J]. 颈腰痛杂志, 2019, 40(2): 145-148.
- [18] LI Z, AKAR S, YARKAN H, et al. Genome-wide association study in Turkish and Iranian populations identify rare familial Mediterranean fever gene(MEFV) polymorphisms associated with ankylosing spondylitis[J]. PLoS Genet, 2019, 15(4): e1008038.
- [19] AN H, Li X, Li F, et al. The absolute counts of peripheral T lymphocyte subsets in patient with ankylosing spondylitis and the effect of low-dose interleukin-2[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(15): e15094.
- [20] MOHAMMADI H, BABAIE F, HEMMATZADEH M, et al. Evaluation of ERAP1 gene single nucleotide polymorphism in impressing the inflammatory cytokine profile of ankylosing spondylitis patients[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2018, 17(5): 464-474.

(收稿日期:2019-08-11 修回日期:2019-12-19)

(上接第 841 页)

- [13] KIM H J, MAITI P, BARRIENTOS A. Mitochondrial ribosomes in cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2017, 47(1): 67-81.
- [14] HE X, ZHOU A, LU H, et al. Suppression of mitochondrial complex I influences cell metastatic properties[J]. PLoS One, 2013, 8(4): e61677.
- [15] CHANDRA D, SINGH K K. Genetic insights into OXPHOS defect and its role in cancer[J]. Biochim Biophys Acta, 2011, 1807(6): 620-625.
- [16] GUSTAFSSON C M, FALKENBERG M, LARSSON N G. Maintenance and expression of mammalian mitochondrial DNA[J]. Annu Rev Biochem, 2016, 85(1): 133-160.
- [17] GREBER B J, BAN N. Structure and Function of the Mitochondrial Ribosome[J]. Annu Rev Biochem, 2016, 85(1): 103-132.
- [18] LEE Y K, JEE B A, KWON S M, et al. Identification of a mitochondrial defect gene signature reveals NUPR1 as a key regulator of liver cancer progression[J]. Hepatol, 2015, 62(4): 1174-1189.

(收稿日期:2019-08-18 修回日期:2019-11-15)