

# Raf 激酶抑制蛋白、基质金属蛋白酶-9 mRNA 在前列腺癌中的表达变化及意义\*

任乐<sup>1</sup> 杨栋<sup>1</sup> 赵鹏程<sup>1</sup> 田沛<sup>1</sup> 何朝宏<sup>1</sup>

**[摘要]** 目的:观察 Raf 激酶抑制蛋白(RKIP)、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)mRNA 在前列腺癌(PCa)中的表达变化,并探讨其临床意义。方法:采用 qPCR 法检测 PCa 及良性前列腺增生(BPH)组织中 RKIP、MMP-9 mRNA 的表达,并分析二者表达与临床病理特征关系及二者之间的相关性。结果:RKIP mRNA 在 PCa 组织中相对表达量显著低于 BPH 组织( $P < 0.01$ );MMP-9 mRNA 在 PCa 组织中相对表达量显著高于 BPH 组织( $P < 0.01$ )。RKIP mRNA 在 PCa 组织中相对表达量随着 Gleason 评分的增高而降低(均  $P < 0.05$ );在 PCa 组织 T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 期以内的无侵袭转移组中的相对表达量高于侵袭转移组( $P < 0.05$ )。MMP-9 mRNA 在 PCa 组织中相对表达量随着 Gleason 评分的增高而增高( $P < 0.05$ );在 PCa 组织 T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 期以内的无侵袭转移组中的相对表达量低于侵袭转移组( $P < 0.01$ )。RKIP mRNA 与 MMP-9 mRNA 的表达呈负相关( $P < 0.01$ )。结论:RKIP mRNA 低表达与 MMP-9 mRNA 高表达可能与 PCa 的发生发展有关,同时 RKIP mRNA 与 MMP-9 mRNA 表达之间具有相关性,RKIP 可能通过调控 MMP-9 从而促进 PCa 的发生发展。

**[关键词]** 前列腺癌;Raf 激酶抑制蛋白;基质金属蛋白酶-9

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2019.07.008

**[中图分类号]** R737.25 **[文献标志码]** A

## Expression and significance of matrix metalloproteinase-9 and Raf kinase inhibitor protein mRNA in prostate cancer

REN Le YANG Dong ZHAO Pengcheng TIAN Pei HE Chaohong

(Department of Urology, Affiliated Cancer Hospital of Zhengzhou University, Henan Cancer Hospital, Zhengzhou, 450008, China)

Corresponding author: HE Chaohong, E-mail: hchzdey@126.com

**Abstract Objective:** To investigate the expression and significance of Raf kinase inhibitor protein (RKIP) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) mRNA in prostate cancer. **Method:** Real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) was used to determine the expressions of RKIP and MMP-9 mRNA in prostate cancer and benign prostatic hyperplasia tissues, and the relationship between the expression and patients' clinicopathologic characteristics and the correlation between the two were analyzed. **Result:** The relative expression level of RKIP mRNA in prostate cancer tissues was lower than that in prostate hyperplasia tissues ( $P < 0.01$ ). The relative expression level of MMP-9 mRNA in prostate cancer tissues was higher than that in prostate hyperplasia tissues ( $P < 0.01$ ). The relative expression level of RKIP mRNA in prostate cancer tissues decreased with the increase of Gleason score ( $P < 0.05$ ). The relative expression level of the non-metastatic group within T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> was higher than that of the invasive and metastatic group ( $P < 0.05$ ). The relative expression level of MMP-9 mRNA in prostate cancer tissues increased with the increase of Gleason score ( $P < 0.05$ ). The relative expression level of the non-metastatic group within T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> was lower than that of the invasive and metastatic group ( $P < 0.01$ ). RKIP mRNA was negatively correlated with MMP-9 mRNA ( $P < 0.01$ ). **Conclusion:** Low expression of RKIP mRNA and high expression of MMP-9 may be related to the tumorigenesis and progression of prostate cancer, and the expression of RKIP mRNA and MMP-9 mRNA are correlated. RKIP may promote the occurrence and development of prostate cancer by regulating MMP-9.

**Key words** prostate cancer; Raf kinase inhibitor protein; matrix metalloproteinase-9

我国前列腺癌(prostate cancer, PCa)的发病率呈逐年上升趋势而且增长较快<sup>[1]</sup>,2017 国家癌

症登记中心的数据显示:2014 年中国 PCa 发病率在男性恶性肿瘤中居第 6 位,是男性泌尿系统中发病率最高的肿瘤<sup>[2]</sup>。PCa 已成为影响我国老年男性健康的主要因素,患者就诊时常常已经发展到晚期,而 PCa 患者主要的死亡原因仍是浸润和转移,因此临床上迫切需要更加特异、有效的分子标志物

\*基金项目:河南省科技厅普通科技攻关项目(编号 162102310318)

<sup>1</sup>郑州大学附属肿瘤医院 河南省肿瘤医院泌尿外科(郑州, 450008)

通信作者:何朝宏, E-mail: hchzdey@126.com

来对 PCa 进行早期诊断。

Raf 激酶抑制蛋白(Raf kinase inhibitor protein, RKIP), 也称为磷脂酰乙醇胺结合蛋白 1 (PEBP1), 是一类高度保守的小分子蛋白, 通常在恶性肿瘤中表达下调或丢失<sup>[3]</sup>。研究发现, RKIP 可在多个信号转导通路中起到重要作用, 比如 Raf-1/MEK/ERK<sup>[4]</sup>、G 蛋白偶联受体<sup>[5]</sup>、NF- $\kappa$ B<sup>[6]</sup>、GSK3 $\beta$ <sup>[7]</sup>、STAT3<sup>[8]</sup>, 这些信号转导通路之间可以相互联系并与细胞的运动、增殖、凋亡、分化和肿瘤的发生等多个过程密切相关。

基质金属蛋白酶(matrix metallo proteinases, MMPs)是由结缔组织细胞分泌, 依赖锌离子、钙离子等金属离子的肽链内切酶基因家族, 其主要生理作用是能降解基底膜中的各种蛋白成分和细胞外基质(extracellular matrix, ECM), 从而破坏阻止肿瘤细胞侵袭的组织学屏障, 在肿瘤细胞的侵袭转移过程中起到关键性作用。在 MMPs 家族中, MMP-2(明胶酶 A, 72 KDa)和 MMP-9(明胶酶 B, 92 KDa)能够特异性地降解基底膜的主要成分(IV 型胶原和 V 型胶原等)<sup>[9~11]</sup>。研究证明, MMP-9 的表达与许多肿瘤的发生发展相关, 比如膀胱癌<sup>[12]</sup>、结肠直肠癌<sup>[13]</sup>、皮肤鳞状细胞癌<sup>[14]</sup>、乳腺癌<sup>[15]</sup>。

既往研究表明 RKIP 在抑制肿瘤侵袭、转移的过程中发挥重要作用, 而 MMPs 能够促进肿瘤的侵袭与转移, 所以研究二者之间的关系对于了解肿瘤的侵袭转移机制具有重要意义。因此, 本研究拟通过研究 PCa 细胞中 RKIP 与 MMP-9 的表达情况及关系, 为 PCa 的早期诊断和治疗提供新的思路。

## 1 材料与方法

### 1.1 临床资料

收集 2016 年 10 月~2018 年 8 月于我院行手术切除的 PCa 组织或 BPH 组织、穿刺活检组织共 54 例, 均经病理学诊断确诊。整体样本平均年龄 72 岁, 其中 PCa 42 例, 年龄 53~85 岁, 平均 71 岁; 良性前列腺增生(BPH) 12 例, 年龄 68~83 岁, 平均 76 岁。PCa 病理分级以 Gleason 评分系统为依据, 对 42 例 PCa 组织进行评分:  $\leq 6$  分为低危组(7 例); 7 分为中危组(17 例); 8~10 分为高危组(18 例)。按 2002 年美国癌症联合委员会发布的 PCa TNM 分期标准: T<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub> 期以内定义为无侵袭转移组(14 例), 其他病例定义为侵袭转移组(28 例)。术中切取的组织标本置入无 RNA 酶冻存管中, 立即放入液氮罐中过夜, 第 2 天放入 -80℃ 冰箱中保存。

### 1.2 主要仪器和试剂

NanoDrop 2 000 分光光度计(thermo 公司), ABI 7500 Fast Real-Time 型荧光定量 PCR 仪(美

国应用生物系统公司), -80℃ 低温冰箱(Thermo 公司), Sorvall™ST 8 型台式离心机(thermo 公司), Trizol RNA 提取试剂(invitrogen), 反转录试剂盒及荧光定量 PCR 试剂盒(大连宝日生物技术有限公司)。

### 1.3 引物的设计与合成

人类 RKIP、MMP-9 基因及内参 GAPDH 基因的引物均由上海英潍捷基有限公司设计并合成。MMP-9 引物序列: 上游引物为 5'-GGTTTCTGTCCAGACCAAGG-3', 下游引物为 5'-TGCAAGGATTGTCATCTGGA-3'; RKIP 引物序列: 上游引物为 5'-AATGACATCAGCAGTGGCACA-3', 下游引物为 5'-AGGATGGGCTCGT-CACACTTTA-3'; 内参 GAPDH 的引物序列: 上游引物为 5'-ATCTTCCAGGAGCGAGATCCC-3', 下游引物为 5'-AGTGAGCTTCCCGTTCAGCTC-3'。

### 1.4 实验方法

取冻存标本 30 mg, 用 Trizol 法提取总 RNA, 溶于无 RNA 酶水 20  $\mu$ l, RNA 浓度使用 NanoDrop 2 000 分光光度计测量 260 nm 和 280 nm 下的吸光光度并用公式 D(260)/D(280) 计算。按 Takara 公司的 cDNA 反转录试剂盒说明进行反转录: gDNA Eraser 1  $\mu$ l, 5  $\times$  gDNA Eraser Buffer 2  $\mu$ l, RNA(1  $\mu$ g/ $\mu$ l) 1  $\mu$ l, RNase Free dH<sub>2</sub>O 6  $\mu$ l, 42℃ 2 min 去除 DNA; 上述反应液 10  $\mu$ l, 5  $\times$  PrimeScript Buffer 4  $\mu$ l, PrimeScript RTEnzyme Mix I 1  $\mu$ l, RTprimer mix 1  $\mu$ l, RNase Free dH<sub>2</sub>O 4  $\mu$ l, 总反应体系 20  $\mu$ l。反应条件: 37℃ 条件下孵育 15 min, 85℃ 条件下加热 5 s。分别以 RKIP、MMP-9 cDNA 为目的基因, 以 GAPDH cDNA 为内参在荧光定量 PCR 仪上进行检测。扩增体系 20  $\mu$ l: SYBR Premix Ex Taq II 10  $\mu$ l, Primer F 1  $\mu$ l, Primer R 1  $\mu$ l, cDNA 模板 2  $\mu$ l, dH<sub>2</sub>O 6  $\mu$ l。反应条件: 预变性 95℃ 30 s, 变性 95℃ 5 s, 退火 60℃ 30 s, 扩增 40 个循环。使用  $\Delta$ CT 值表示目的基因的相对表达量,  $\Delta$ CT 值 = 目的基因 CT 值 - 内参基因 CT 值(CT 值为目的基因扩增的荧光信号达到设定阈值时所对应的循环数),  $\Delta$ CT 值越大, 目的基因的相对表达水平就越低。

### 1.5 统计学方法

采用 SPSS 24.0 软件进行统计学分析, 计量资料采用  $\bar{x} \pm s$  表示, 使用独立样本 *t* 检验或单因素方差分析进行组间比较, 并进行 Pearson 相关性分析, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BPH 组织与 PCa 组织中 RKIP、MMP-9 mRNA 的相对表达情况

PCa 组织中 RKIP  $\Delta$ CT 值明显高于 BPH 组

织,即表明 RKIP mRNA 相对表达量明显低于 BPH 组织( $P < 0.01$ )。而 PCa 组织 MMP-9 $\Delta$ CT 值明显低于 BPH 组织,即表明 MMP-9 mRNA 相对表达量明显高于 BPH 组织( $P < 0.01$ )。见表 1。

表 1 PCa 组织和 BPH 组织中 RKIP、MMP-9 mRNA

组别	$\Delta$ CT 值比较		$\bar{x} \pm s$
	RKIP mRNA	MMP-9 mRNA	
BPH 组织( $n=12$ )	2.439 $\pm$ 0.711	5.047 $\pm$ 1.377	
PCa 组织( $n=42$ )	4.626 $\pm$ 1.202	3.306 $\pm$ 1.218	
$t$	5.751	-4.110	
$P$ 值	<0.001	<0.001	

## 2.2 PCa 中 RKIP、MMP-9 mRNA 在无侵袭转移组与侵袭转移组的相对表达情况

无侵袭转移组 RKIP mRNA 相对表达量高于侵袭转移组( $P < 0.05$ ),无侵袭转移组 MMP-9 mRNA 相对表达量低于侵袭转移组( $P < 0.01$ )。见表 2。

表 2 无侵袭转移组与侵袭转移组中 RKIP、MMP-9 mRNA

组别	$\Delta$ CT 值比较		$\bar{x} \pm s$
	RKIP mRNA	MMP-9 mRNA	
无侵袭转移组	3.984 $\pm$ 1.323	4.201 $\pm$ 1.258	
侵袭转移组	4.948 $\pm$ 1.014	2.858 $\pm$ 0.932	
$t$	-2.619	3.909	
$P$ 值	0.012	0.000	

## 2.3 PCa 中 RKIP、MMP-9 mRNA 在不同 Gleason 评分的相对表达情况

如表 3 所示,随着 Gleason 评分增高,MMP-9 mRNA 相对表达量逐渐增高(低危组<中危组<高危组, $P < 0.05$ ),而 RKIP mRNA 相对表达量随着 Gleason 评分增高呈下降趋势(低危>中危>高危, $P < 0.05$ )。

表 3 PCa 组织中不同 Gleason 评分 RKIP、MMP-9 mRNA

Gleason 评分	$\Delta$ CT 值比较		$\bar{x} \pm s$
	RKIP mRNA	MMP-9 mRNA	
低危组	3.113 $\pm$ 1.097	4.752 $\pm$ 0.972	
中危组	4.361 $\pm$ 0.829	3.476 $\pm$ 1.048	
高危组	5.465 $\pm$ 0.809	2.582 $\pm$ 0.874	

## 2.4 PCa 组织中 RKIP 与 MMP-9 基因表达的相关性

在 PCa 组织中 RKIP、MMP-9 mRNA 相对表达量运用 Pearson 相关分析,结果显示 RKIP 与 MMP-9 基因表达呈负相关( $r = -0.667, P < 0.001$ )。

## 3 讨论

在目前的研究中,发现 RKIP 和 MMP-9 均与多种恶性肿瘤的发生密切相关。国内外报道的 RKIP 和 MMP-9 在 PCa 中表达变化的研究大部分处于蛋白质水平。本研究通过运用实时荧光定量法在基因层面对 PCa 中 RKIP 和 MMP-9 mRNA 的表达进行了检测,探讨二者与 PCa 发生发展的关系。

研究表明,RKIP 作为一种信号传导通路中重要的抑制蛋白在多种恶性肿瘤中表达减少,特别是在转移的组织中可表达缺失,如在乳腺癌<sup>[16]</sup>、恶性黑色素瘤<sup>[17]</sup>、膀胱癌<sup>[18]</sup>、肺鳞癌<sup>[19]</sup>等表达减弱或丢失。赵鹏程等<sup>[20]</sup>研究表明 RKIP 在 PCa 组织中相对表达量明显低于癌旁正常组织。Du 等<sup>[21]</sup>研究发现在转移性 PCa 组织中 RKIP 的表达量低于非转移性 PCa 组织。本实验采用实时荧光定量的方法,结果显示 RKIP 基因在 BPH 组织中的相对表达量明显高于 PCa 组织( $P < 0.01$ );PCa 组织中无侵袭转移组的相对表达量高于侵袭转移组( $P < 0.05$ ),提示 RKIP 高表达可能抑制 PCa 的侵袭转移能力,与赵鹏程等<sup>[20]</sup>、Du 等<sup>[21]</sup>的研究类似。Keller 等<sup>[22]</sup>研究结果表明,非转移性 PCa 组织中 RKIP 的表达水平高于转移性 PCa 组织;在 PCa 组织中,随着 Gleason 评分的增加,RKIP 表达水平逐渐降低。本研究结果还显示随着 Gleason 评分的增高,PCa 组织中 RKIP 的 mRNA 相对表达量逐渐下降(均  $P < 0.05$ )。

大量研究表明 ECM 的降解在恶性肿瘤的侵袭与转移中起到重要作用,MMPs 家族是目前已知在这一过程中发挥关键作用的蛋白水解酶。MMP-9 是 MMPs 家族的重要成员,能够特异性地降解基底膜的 IV 型胶原和 V 型胶原等主要成分,为肿瘤的浸润转移创造条件,也可以广泛参与炎症、肿瘤血管生成等病理过程<sup>[9]</sup>。而且 MMP-9 的高水平表达与癌症患者的不良预后密切相关<sup>[23,24]</sup>。此次研究结果显示 MMP-9 基因在 PCa 组织中的相对表达显著高于 BPH 组织( $P < 0.01$ ),而且在侵袭转移组 MMP-9 基因相对表达量显著高于非侵袭转移组( $P < 0.01$ ),这提示它可能在 PCa 的发展中发挥重要作用,与 Reis 等<sup>[25]</sup>的研究结果相似。Trudel 等<sup>[26]</sup>运用免疫组化方法表明,在 PCa 组织中随着 Gleason 评分的增高,肿瘤组织中 MMP-9 的表达量逐渐增高。本研究运用 qPCR 技术在 mRNA 层面显示 MMP-9 mRNA 相对表达量随着 Gleason 评分增高呈上升趋势(均  $P < 0.05$ ),与 Trudel 等<sup>[26]</sup>报道的结果一致。

文献报道 RKIP 可通过干扰信号传导通路中上游信号分子的激活调控 MMPs 的表达而抑制肿

瘤的转移<sup>[27]</sup>。Datar 等<sup>[28]</sup>报道 MMP-13 作为 RKIP 的靶蛋白分子在乳腺癌的侵袭过程中起到重要作用,而且可能是通过 Erk2 信号转导途径抑制 MMP-13 的表达实现的。此外 Lei 等<sup>[29]</sup>发现敲除 RKIP 基因的神经胶质瘤 U87 细胞侵袭力增强而且 MMP-1、MMP-9 及 HMGA2 的表达增多,过表达 RKIP 基因后结果相反,提示 RKIP 在神经胶质瘤细胞中可能通过降低 MMP-1、MMP-9 及 HMGA2 的表达而抑制其侵袭能力。本研究显示 PCa 组织中 RKIP 与 MMP-9 mRNA 相对表达量呈负相关( $P < 0.01$ ),RKIP 可能通过某些途径调控 MMP-9 的表达而影响 PCa 的发生发展,但二者间的相互作用机制未完全明确,仍需进一步研究。

通过检测 PCa 组织中 RKIP、MMP-9 基因的表达,我们发现 MMP-9 基因的相对高表达以及 RKIP 基因相对低表达可能与 PCa 的发生发展密切相关,而且 RKIP 有可能通过调控 MMP-9 的表达影响前列腺肿瘤的发展,因此 MMP-9 和 RKIP 有可能成为 PCa 中重要的治疗靶点。

#### [参考文献]

- 1 杨进益,杨明州,魏伟,等. 前列腺癌发生发展的流行病学研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(9): 721-725.
- 2 Chen W, Sun K, Zheng R, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1):1-12.
- 3 Yesilkanal A E, Rosner M R. Targeting Raf Kinase Inhibitory Protein Regulation and Function[J]. Cancer (Basel), 2018.
- 4 Dai H, Chen H, Liu W, et al. Effects of Raf kinase inhibitor protein expression on pancreatic cancer cell growth and motility: an in vivo and in vitro study[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2016, 142(10):2107-2117.
- 5 Deiss K, Kisker C, Lohse M J, et al. Raf kinase inhibitor protein (RKIP) dimer formation controls its target switch from Raf1 to G protein-coupled receptor kinase (GRK) 2[J]. J Biol Chem, 2012, 287(28): 23407-23417.
- 6 Tang H, Park S, Sun S C, et al. RKIP inhibits NF-kappaB in cancer cells by regulating upstream signaling components of the I kappa B kinase complex[J]. FEBS Lett, 2010, 584(4):662-668.
- 7 Al-Mulla F, Bitar M S, Al-Maghrebi M, et al. Raf kinase inhibitor protein RKIP enhances signaling by glycogen synthase kinase-3beta[J]. Cancer Res, 2011, 71(4): 1334-1343.
- 8 Wang A, Duan G, Zhao C, et al. Reduced RKIP expression levels are associated with frequent non-small cell lung cancer metastasis and STAT3 phosphorylation and activation[J]. Oncol Lett, 2017, 13(5): 3039-3045.
- 9 Patruno A, Pesce M, Marrone A, et al. Activity of matrix metalloproteinases (MMPs) and the tissue inhibitor of MMP (TIMP)-1 in electromagnetic field-exposed THP-1 cells [J]. J Cell Physiol, 2012, 227(6): 2767-2774.
- 10 Visse R, Nagase H. Matrix metalloproteinases and tissue inhibitor of metalloproteinases: structure, function, and biochemistry[J]. Circ Res, 2003, 92(8):827-839.
- 11 Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensor: recent Advances[J]. Sensors (Basel), 2018(10):3249-3249.
- 12 高放, 张凤梅, 李胜水, 等. 膀胱良、恶性上皮肿瘤中 MMP-9 的表达及临床意义[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(1):134-136.
- 13 Zhang Y, Guan X Y, Dong B, et al. Expression of MMP-9 and WAVE3 in colorectal cancer and its relationship to clinicopathological features [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2012, 138(12):2035-2044.
- 14 臧家兵, 王洪远, 王伟. COX 和 MMP-9 在皮肤鳞状细胞癌中的表达[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2012, 28(7): 482-484.
- 15 Klassen L M B, Chequin A, Manica G C, et al. MMP9 gene expression regulation by intragenic epigenetic modifications in breast cancer[J]. Gene, 2018, 642:461-466.
- 16 Kim G E, Kim N I, Lee J S, et al. Reduced RKIP Expression is Associated With Breast Neoplastic Progression and is Correlated With Poor Outcomes and Aberrant Methylation in Breast Carcinoma[J]. Appl Immunohistochem Mol Morphol, 2017, 25(7):467-474.
- 17 Cardile V, Malaponte G, Loreto C, et al. Raf kinase inhibitor protein (RKIP) and phospho-RKIP expression in melanomas [J]. Acta Histochem, 2013, 115(8): 795-802.
- 18 Zaravinos A, Chatziioannou M, Lambrou G I, et al. Implication of RAF and RKIP genes in urinary bladder cancer[J]. Pathol Oncol Res, 2011, 17(2): 181-190.
- 19 Xu H, Wang X, Shen W, et al. The expression and significance of RKIP in lung squamous cell carcinoma tissues [J]. Zhongguo Fei Ai Za Zhi, 2011, 14(3): 194-198.
- 20 赵鹏程, 杨栋, 任乐, 等. RKIP 对前列腺癌 PC3 细胞侵袭、转移的影响及机制[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(12):956-960, 974.
- 21 Du Y, Zhu H, Liu X, et al. MiR-543 Promotes Proliferation and Epithelial-Mesenchymal Transition in prostate Cancer via Targeting RKIP[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(3):1135-1146.
- 22 Keller E T. Role of Raf Kinase Inhibitor Protein in Pathophysiology of Prostate Cancer[J]. For Immunopathol Dis Therap, 2011, 2(1):89-94.
- 23 Xue Q, Cao L, Chen X Y, et al. High expression of MMP9 in glioma affects cell proliferation and is associated with patient survival rates[J]. Oncol Lett, 2017, 13

- (3):1325-1330.
- 24 Klimczak-Bitner A A, Kordek R, Bitner J, et al. Expression of MMP9, SERPINE1 and miR-134 as prognostic factors in esophageal cancer [J]. *Oncol Lett*, 2016, 12 (5):4133-4138.
- 25 Reis S T, Pontes-Junior J, Antunes A A, et al. MMP-9 overexpression due to TIMP-1 and RECK underexpression is associated with prognosis in prostate cancer [J]. *Int J Biol Markers*, 2011, 26(4):255-261.
- 26 Trudel D, Fradet Y, Meyer F, et al. Matrix metalloproteinase 9 is associated with Gleason score in prostate cancer but not with prognosis [J]. *Hum Pathol*, 2010, 41 (12):1694-1701.
- 27 Zaracinos A, Bonavida B, Chatzaki E, et al. RKIP: A key Regulator in Tumor Metastasis Initiation and Resistance to Apoptosis: Therapeutic Targeting and Impact [J]. *Cancers(Basel)*, 2018.
- 28 Datar I, Feng J, Qiu X, et al. RKIP Inhibits Local Breast Cancer Invasion by Antagonizing the Transcriptional Activation of MMP13 [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (8): e0134494.
- 29 Lei X, Chang L, Ye W, et al. Raf kinase inhibitor protein (RKIP) inhibits the cell migration and invasion in human glioma cell lines in vitro [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11):14214-14220.

(收稿日期:2018-10-08)

## 论文中表格的使用规范

表应具有“自明性”,表的内容不可与文字、插图重复。表应随正文,一般先见文字后见表。

表一律用阿拉伯数字依序连续编排序号,统一从1开始,只有一个表则应标明“表1”。文中应按表序排列。

一般采用“三线表”,即除上下表线(正线)外,加排表头横线(反线)。必要的合计应在其上方加一横线(反线)。表应按统计学的制表原则设计,力求结构简洁,主、谓位置合理,主语一般置表的左侧,谓语一般置表的右侧。

每一表应有简短确切的表题,连同表序居中置于表上。

表的各栏应标明标目词,参数栏的标目词一般为量或测试项目及单位符号。如表中所有参数的单位相同,可标注在表的右上方。平均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )应标在表的右上方“单位”后。若各栏参数单位不同,则应采用“物理量名称/单位符号形式”[如:BP/mmHg, TC/(mmol·L<sup>-1</sup>)]标注在各栏标目词后。表格中的计量单位一律使用外文符号,而不用中文名称。表中的量、单位、符号、缩略语等必须与正文一致。

表内小数点后位数要统一。表内不宜用“同上”、“同左”等类似词,一律填入具体数字或文字。表内“—”或“…”(因“—”可能与代表阴性反应相混)代表未测或无此项,“0”代表实测结果为零。

表中不设“备注”栏,如有需说明的事项(例如P值等),可在表内有关内容的右上角用小号阿拉伯数字并加半圆括号(如<sup>1)</sup>、<sup>2)</sup>、<sup>3)</sup>)标注(不宜用星号“\*”,以免与数学上共轭和物质转移的符号相混),在表下用简练的文字注释。P值应按P<0.05、P>0.01、P<0.01顺序排列,一般情况下P>0.05可不标注。

需要转页的表,应在续表的右上角或左上角注明“续表”。