

膀胱癌预后的 mRNA 分子标记和预测模型开发

李文省^{1,2} 张彦丽^{3,4} 周志敏⁵ 庞永冰^{1,2} 张雁¹

[摘要] 目的:通过 TCGA 数据库挖掘膀胱癌预后相关的 mRNA 分子标记,和构建膀胱癌患者预后的预测模型。方法:从 TCGA 数据库中下载膀胱癌患者的 mRNA 表达谱数据,进行预处理和分组后,先在训练数据中通过单因素 Cox 回归分析和基于似然的生存分析等方法鉴定与膀胱癌预后生存率显著相关的 mRNA 分子,然后通过多变量 Cox 回归分析建立基于 mRNA 分子表达谱的膀胱癌预后风险评分模型,最后通过 ROC 分析确定患者分类风险水平的最佳分界点,并通过 Kaplan-Meier 估计法和 log-rank 检验在验证数据集和全部数据集中分别验证预后风险评分模型。结果:开发了首个基于 mRNA 分子标记的膀胱癌预后风险评分模型,发现将基于 7 个 mRNA 分子标记的膀胱癌风险评分模型应用于训练集或验证数据时,高风险评分患者与低风险评分患者的生存曲线均存在显著差异,进一步的功能研究这发现这 7 个 mRNA 分子在肿瘤发生、进展和预后中可能发挥着重要作用。结论:7 个 mRNA 分子标记包括 ZNF432、TNFRSF14、POLR3G、ZNF574、LIPT1、AGER 和 ZRSR2,基于这 7 个 mRNA 表达谱构建的风险评分模型可作为新型生物标记用于膀胱癌患者预后生存期预测。

[关键词] 膀胱癌;分子标记;预后模型;mRNA

doi:10.13201/j.issn.1001-1420.2020.05.009

[中图分类号] R737.14 **[文献标志码]** A

Development of mRNA molecular marker and prediction model for prognosis of bladder cancer

LI Wenxing^{1,2} ZHANG Yanli^{3,4} ZHOU Zhimin⁵ PANG Yongbing^{1,2} ZHANG Yan¹

(¹Department of Diagnosis, Heze Medical College, Heze, Shandong, 274000, China; ²Department of Urology, Affiliated Hospital of Heze Medical College; ³Center of Beijing Biomedical Analysis, Tsinghua University; ⁴School of Veterinary Medicine, Huazhong Agricultural University; ⁵Department of Urology, Caoxian People's Hospital)

Corresponding author: ZHANG Yanli, E-mail: yanlizhang12@mail.tsinghua.edu.cn

Abstract Objective: To explore mRNA molecular markers related to bladder cancer prognosis through the TCGA database, and construct a model for prognostic prediction of bladder cancer patients. **Method:** The mRNA expression data of bladder cancer patients were downloaded from the TCGA database. After data preprocessing and grouping, single factor Cox regression analysis and the likelihood-based survival analysis were used to identify mRNA molecules significantly associated with bladder cancer survival in the training data. Then, through multivariate Cox regression analysis, a bladder cancer prognosis risk score model was built based on mRNA expression profile. In addition, an optimal cut-off point of the classification of risk level in bladder cancer patients was calculated using ROC curve. Finally, Kaplan-Meier estimation method and log-rank test were used to verify the prognostic risk score model in the validated data set and the whole data sets respectively. **Result:** We developed the first mRNA-based prognosis risk score model for bladder cancer. When this model was applied either to the training set or to the validation sets, the patients with high risk of survival and patients with low risk were distinguished significantly. A further functional study found that these seven mRNA molecules may play an important role in tumorigenesis, development and prognosis. **Conclusion:** The seven mRNA molecular markers including ZNF432, TNFRSF14, POLR3G, ZNF574, LIPT1, AGER, and ZRSR2 can be used as novel biomarkers to predict the prognosis and survival of bladder cancer patients.

Key words bladder cancer; molecular marker; prognostic model; mRNA

膀胱癌是最常见的泌尿系统恶性肿瘤,也是世

界上第九大最常见的癌症类型,每年约有 16.5 万人死于膀胱癌。膀胱癌根据其发展阶段,具体又可分为非肌层浸润性膀胱癌(NMIBC)和肌层浸润性膀胱癌(MIBC)两大类。大多数膀胱癌患者都是在晚期才被诊断出来,且 5 年生存率只有 50% 左右^[1]。膀胱癌的高发病率和死亡率促使研究人员不断寻找能够进行早期诊断、治疗以及预后的生物

¹ 菏泽医学专科学校诊断教研室(山东菏泽,274000)

² 菏泽医学专科学校附属医院泌尿外科

³ 清华大学蛋白质研究技术中心

⁴ 华中农业大学动物科学动物医学学院

⁵ 曹县人民医院泌尿外科

通信作者:张彦丽, E-mail: yanlizhang12@mail.tsinghua.edu.cn

标志物^[2-4]。

编码蛋白的 mRNA 是最常见的分子标记之一。多项研究表明, mRNA 参与了多种癌症的发生和发展过程, 并与患者预后有关。然而, 以往的研究多集中于非编码 RNA 模型构建或者单个基因与癌症的关系研究上, 而非编码 RNA 的低表达水平, 以及单个基因的表达水平的不稳定性, 导致预测的假阳性率高^[5-6]。目前为止, 基于编码或非编码 RNA 预测患者生存期的模型已在其他多个肿瘤中被提出和验证^[7-12], 但是基于多个 mRNA 表达水平来预测膀胱癌患者预后生存的模式尚未被提出。

在本研究中, 我们利用癌症基因组图谱(TCGA)项目公布的数据^[13], 在膀胱癌上进行编码蛋白的 mRNA 表达谱分析。我们将样本等比拆分成训练集和测试集, 先在训练数据中通过 Cox 回归分析^[14]等方法鉴定了 7 个与膀胱癌预后生存率显著相关的 mRNA 分子, 并构建了基于 7 个 mRNA 表达谱的膀胱癌预后风险预测模型。然后, 我们通过验证数据验证了这个模型, 以评估模型的有效性。最后, 通过分析这些 mRNA 标记可能参与的与膀胱癌发生相关的生物学过程, 进一步提示基于这 7 个 mRNA 构建的预后预测模型可以作为预测膀胱癌患者预后生存的新型生物标记。

1 材料与方法

1.1 膀胱癌数据下载和预处理

从 TCGA 数据库下载膀胱癌的 RNAseq 测序数据和临床信息。首先从 RNA 表达谱数据中提取 mRNA 的表达数据, 所有 mRNA 表达谱数据均经过标准化和 $\log_2(\text{FPKM}+1)$ 处理后, 再过滤掉在一半以上样本中无表达($\text{FPKM}=0$)的 mRNA。然后将数据随机等分成训练集和测试集两

组, 训练集用来发现预后预测相关的 mRNA 和构建预后预测模型, 测试集用来验证模型。

1.2 预后相关 mRNA 的鉴定与选择

使用 R 语言中的 Survival 包^[15]采用单因素 Cox 模型对 mRNA 表达与患者预后整个生存时间的关系进行分析。当 mRNA 的 $P \leq 0.05$ 时, 认为有统计学意义。由于具有统计学意义的 mRNA 数量较多, 为了更具实际应用价值, 需要对这些 mRNA 进一步筛选。使用 R 语言中的 Rbsurv 包^[16]进行基于似然的生存分析法, 精选预后相关的 mRNA。

1.3 预后风险评分模型的建立和验证

将这些预后相关的 mRNA 纳入训练集的多变量 Cox 回归分析中, 估计回归系数, 建立预后风险评分公式。根据这个公式, 计算每个患者在训练集中的预后风险评分。使用中间风险评分作为分界点, 将患者分为高风险和低风险两组。利用 R 的 survivalROC 包^[17], 构建 ROC 工作特性曲线。通过选择一个灵敏度和特异性最高的最佳的分界点, 再次将样本分为低风险组和高风险组。通过 Kaplan-Meier 估计法进行多变量分析, 并通过 log-rank 检验进行比较。通过对验证集和全部数据集的拟合, 进一步验证预后风险评分公式。

2 结果

2.1 预后相关 mRNA 的鉴定与选择

在所有 341 例患者样本中经过滤后最终得到了 18 067 个 mRNA 的表达谱。总样本被进一步随机分为训练集($n=171$)和测试集($n=170$), 单变量 Cox 回归分析获得了训练集中显著差异表达 mRNA(均 $P \leq 0.05$)共计 2 898 个。基于似然的生存分析法, 最终筛选出 7 个预后相关的核心 mRNA(表 1)。

表 1 7 个预后相关 mRNA 标记的信息

Ensembl ID	Gene Symbol	HR	P	−log(likelihood)	AIC
ENSG00000256087.5	ZNF432	0.51	4.57×10^{-4}	335.42	672.83
ENSG00000157873.16	TNFRSF14	0.55	3.34×10^{-5}	328.71	661.43
ENSG00000113356.9	POLR3G	2.01	9.88×10^{-6}	326.09	658.18
ENSG00000105732.11	ZNF574	0.34	5.07×10^{-5}	322.78	653.56
ENSG00000144182.15	LIPT1	0.21	1.88×10^{-5}	321.88	653.75
ENSG00000204305.12	AGER	0.49	1.41×10^{-4}	321.87	655.75
ENSG00000169249.11	ZRSR2	0.29	1.74×10^{-6}	319.20	652.39

2.2 基于 7 个 mRNA 分子标记的膀胱癌预后的风险评分

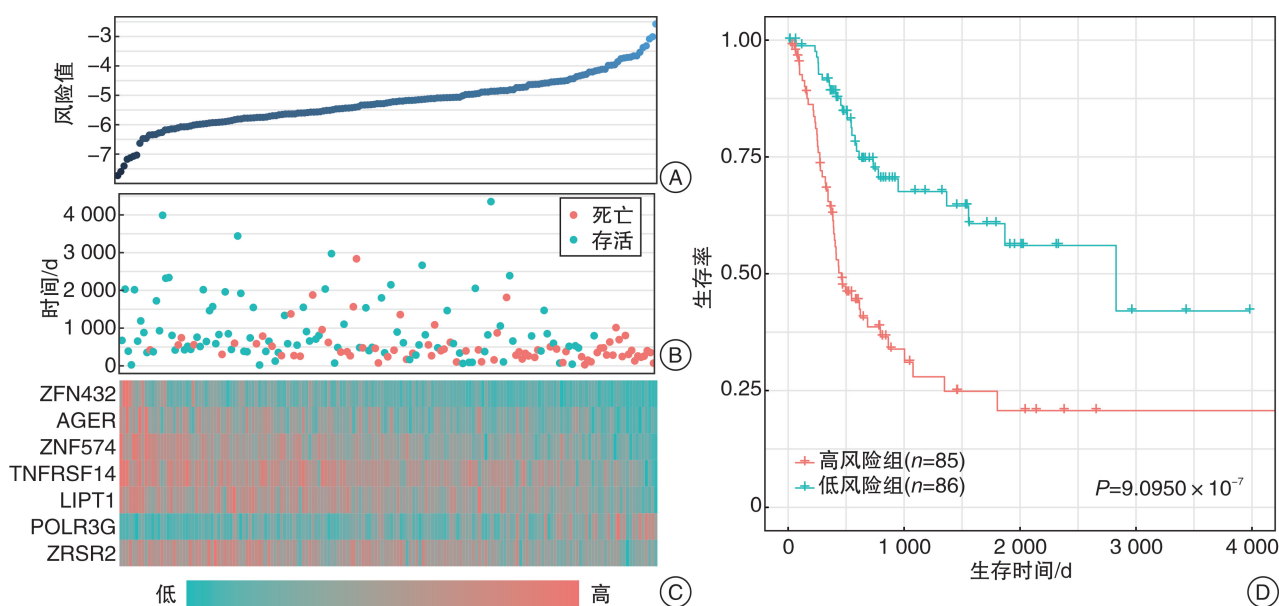
为了全面研究这 7 个 mRNA 与膀胱癌预后的关系, 我们根据 Cox 系数建立了一个基于 7 个 mRNA 标记的风险评分公式: $\text{RiskScore} = -(0.2949 \times$

$\text{ZNF432}) - (0.2409 \times \text{TNFRSF14}) + (0.3171 \times \text{POLR3G}) - (0.5893 \times \text{ZNF574}) - (0.4500 \times \text{LIPT1}) + (0.0956 \times \text{AGER}) - (0.6873 \times \text{ZRSR2})$ 。然后, 我们计算测试集中每个患者的 7 个 mRNA 标记的风险评分, 并根据风险评分进行

排序。然后,将患者分为高风险组($n=85$)和低风险组($n=86$)。图 1A 显示膀胱癌患者的生存时间与他们的风险评分呈负相关。大多数死亡病例具有较高的风险评分,而生存时间较长的患者具有较低的风险评分。高风险组患者的 POLR3G 表达水平较高,其他 6 个 mRNA 表达水平较低。Kaplan-Meier 曲线和 log-rank 检验结果表明,低风险组患者比高风险组患者有更长的生存期($P<0.001$),见图 1B。

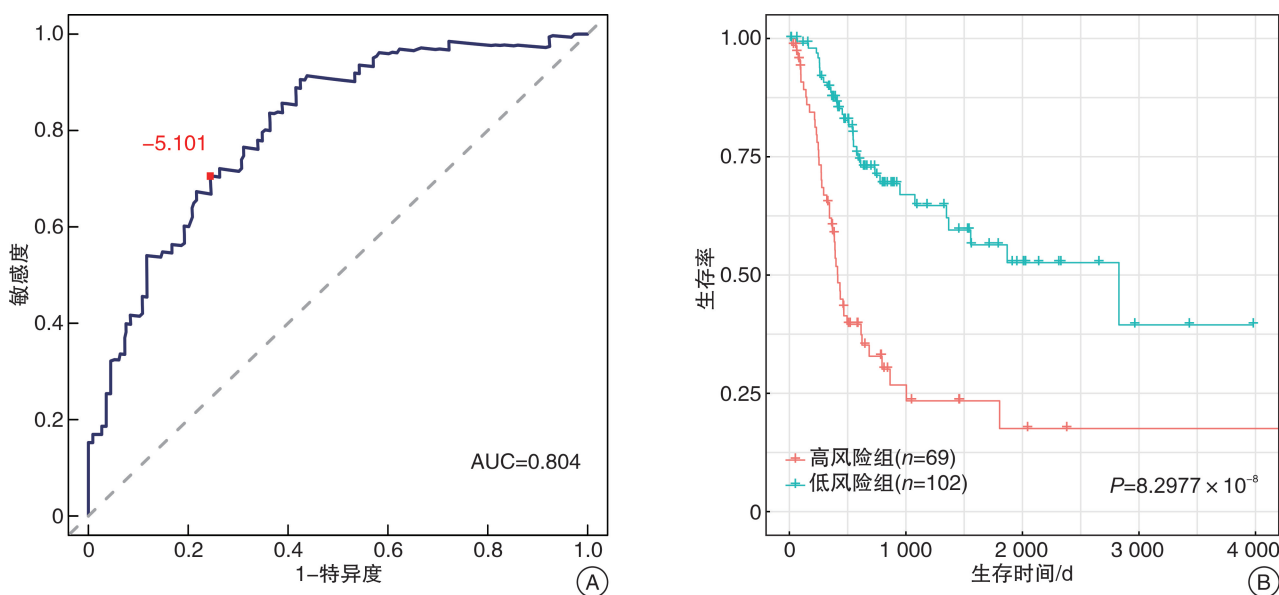
2.3 膀胱癌患者的优化预后指标

为了比较生存预测的敏感性和特异性,我们对 7 个 mRNA 风险评分进行 ROC 分析。曲线下面积(AUC)为 0.804,大部分分界点均能达到较好的分类,当分界点在-5.101 时具有最大灵敏度(0.71)和特异度(0.76),可作为最佳分界点(图 2A)。有了这个最佳的分界点,患者进一步分为高风险组($n=69$)和低风险组($n=102$)。Kaplan-Meier 曲线和 log-rank 检验进一步表明高风险组和低风险组的生存时间存在显著差异($P<0.001$),见图 2B。



A:膀胱癌患者的风险评分分布;B:膀胱癌患者的生存时间分布;C:7个 mRNA 的表达谱;D:使用风险评分中值将患者分为低风险组和高风险组,通过 Kaplan-Meier 曲线来估计患者的生存状况和时间。

图 1 在训练集中的风险评分分析



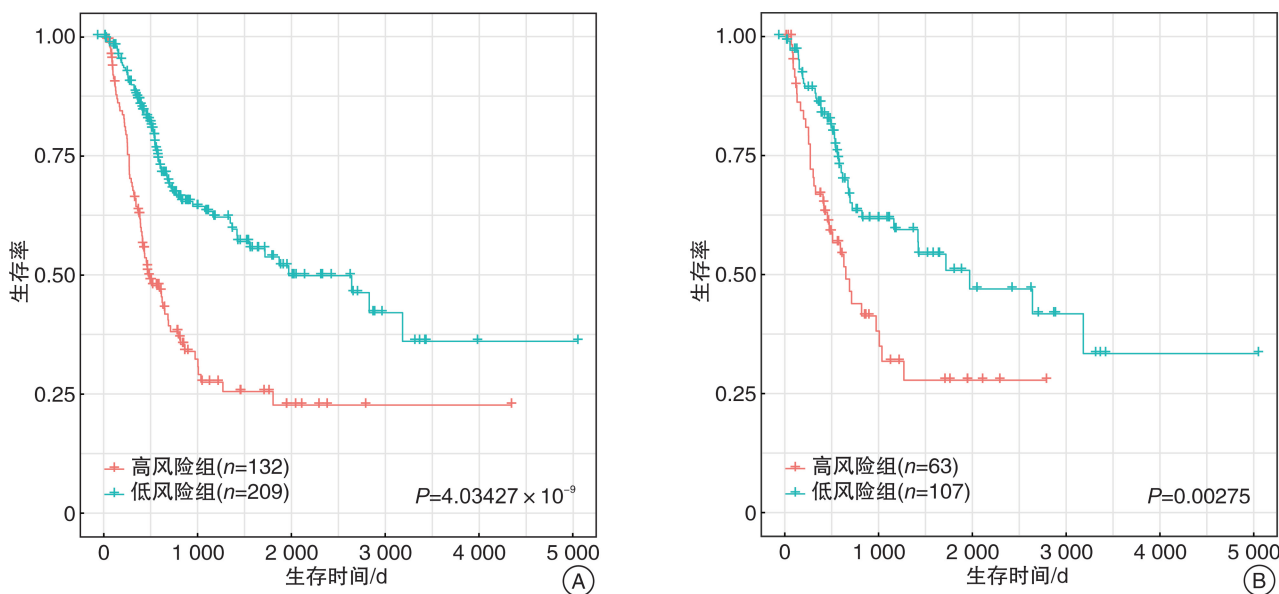
A:通过基于 7 个 mRNA 的表达谱的风险评分分析生存时间的敏感性和特异性,红点表示最佳分界点;B:使用最佳分界点将患者分为低风险组和高风险组,通过 Kaplan-Meier 曲线来估计训练集中患者的生存状况和时间。

图 2 在训练集中确定风险评分的最佳分界点

2.4 验证膀胱癌预后的风险评分模型

为了证实基于 7 个 mRNA 分子标记的风险评分模型,使用相同的公式,使用选定的最佳分界点,分别验证了全部数据集和测试集。首先将全部数据集的患者分为高风险($n=132$)和低风险($n=209$)两组。两组患者 Kaplan-Meier 曲线进一步说

明低风险患者的生存时间比高风险患者明显延长($P<0.001$),见图 3A。基于最佳的分界点将测试集划分为高风险组 63 例,低风险组 107 例。尽管各组的样本量不平衡,但生存分析结果很相似,低风险患者的生存时间明显延长($P<0.003$),见图 3B。



A:使用最佳分界点将患者分为低风险组和高风险组,通过 Kaplan-Meier 曲线来估计全部患者的生存状况和时间;B:使用最佳分界点将患者分为低风险组和高风险组,通过 Kaplan-Meier 曲线来估计测试集中患者的生存状况和时间。

图 3 测试集中基于最佳分界点的生存分析

3 讨论

在本研究中,我们通过 Cox 回归分析和基于似然的生存分析法确定了 7 个与膀胱癌患者生存相关的 mRNA。根据他们由多变量 Cox 回归分析得到的 Cox 系数,我们建立了一个基于 7 个 mRNA 分子标记的预后风险评分模型。将风险评分模型应用于训练集患者时,高风险评分患者与低风险评分患者的生存曲线存在显著差异。风险评分高的患者生存时间短,而低风险评分患者生存时间长。这是首个基于多个 mRNA 表达谱来预测膀胱癌患者生存时间的风险评分模型。此外,我们通过 ROC 分析确定了高风险和低风险评分患者的最佳评分分界点,通过最佳分界点进行患者分组,展示出更显著的生存率差异。在测试数据集和完整数据集中进一步验证风险评分模型和最优分界点,结果显示该风险评分在膀胱癌患者中具有较好的重现性。高风险评分的患者生存时间明显短于低风险评分的患者。然而,由于此研究本身的特点和局限性,目前尚无法检验这个模型的风险评分与膀胱癌患者预后状况之间的因果关系。

我们筛选了 7 个与膀胱癌患者预后相关的 mRNA 分子标记,包括 ZNF432、TNFRSF14、

POLR3G、ZNF574、LIPT1、AGER 和 ZRSR2。其中 ZNF432 和 ZNF574 为锌指蛋白,锌指蛋白是一类具有手指状结构域的转录因子,多项研究表明其在细胞调控、肿瘤发生和发展等方面具有非常重要的作用^[18-23]。在对结直肠癌的研究中发现,ZNF574 在早期和晚期结直肠癌患者中有显著差异表达,可以作为潜在生物标志物评估结直肠癌风险增加的可能性^[24]。最新的研究证实,TNFRSF14 基因在膀胱癌患者中的过表达与预后良好相关,TNFRSF14 可能通过诱导细胞凋亡、抑制增殖等作用在膀胱癌中起到抑癌作用,是一种新型的膀胱癌预后生物标志物^[25],这与本研究的结果完全一致。AGER 基因属于免疫球蛋白超家族,多项研究证实其异常表达与包括乳腺癌、肺癌等在内的多种肿瘤相关^[26]。POLR3G 基因是 RNA 聚合酶 III 的一个亚基,主要功能是调控转录和剪接^[27],而 ZRSR2 是一个剪切因子,其功能突变在包括肿瘤在内的很多疾病均有报道^[28-29]。LIPT1 是一个脂代谢相关的基因,而脂代谢在癌变中起着至关重要的作用,因为肿瘤细胞需要维持细胞增殖所需的结构、活力和生物合成的前体^[30]。

综上所述,这 7 个基因具有明确的生物学功

能,它们可能在肿瘤的发生、进展和预后中发挥着重要作用,利用它们作为预后相关的 mRNA 分子标记来评估膀胱癌患者预后状况具备理论和实际意义。

[参考文献]

- 1 Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012[J]. *Int J Cancer*, 2015, 136(5): E359—E386.
- 2 龙武林,程帆.长链非编码 RNA HNF1A-AS1 在膀胱癌中的表达水平及其临床意义[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(3): 210—214.
- 3 刘正升,陈磊,邢金春.膀胱癌新型基因和生物标记物研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 32(2): 80—83.
- 4 郭园园,刘贝贝,汪盛,等.分子标记物预测肌层浸润性膀胱癌疗效的研究进展[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(5): 75—79.
- 5 Mercer TR, Dinger ME, Mattick JS. Long non-coding RNAs: insights into functions[J]. *Nat Rev Genet*, 2009, 10(3): 155—159.
- 6 Maruyama R, Suzuki H. Long noncoding RNA involvement in cancer[J]. *Bmb Rep*, 2012, 45(11): 604.
- 7 Zhu X, Tian X, Yu C, et al. A long non-coding RNA signature to improve prognosis prediction of gastric cancer[J]. *Mol Cancer*, 2016, 15(1): 60.
- 8 Meng J, Li P, Zhang Q, et al. A four-long non-coding RNA signature in predicting breast cancer survival[J]. *J Exp Clin Canc Res*, 2014, 33(1): 84.
- 9 Sun J, Cheng L, Shi H, et al. A potential panel of six-long non-coding RNA signature to improve survival prediction of diffuse large-B-cell lymphoma[J]. *Sci Rep-UK*, 2016, 6: 27842.
- 10 Cao W, Liu JN, Liu Z, et al. A three-lncRNA signature derived from the Atlas of ncRNA in cancer(TANRIC) database predicts the survival of patients with head and neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2017, 65: 94—101.
- 11 Sun Y, Hu B, Wang Q, et al. Long non-coding RNA HOTTIP promotes BCL-2 expression and induces chemoresistance in small cell lung cancer by sponging miR-216a[J]. *Cell Death Dis*, 2018, 9(2): 85.
- 12 Mao X, Qin X, Li L, et al. A 15-long non-coding RNA signature to improve prognosis prediction of cervical squamous cell carcinoma[J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 149(1): 181—187.
- 13 Sidaway P. Bladder cancer: TCGA cohort is representative of invasive disease[J]. *Nat Rev Urol*, 2017, 14(6): 327.
- 14 王庆伟,张涛,文建国,等.上尿路尿路上皮癌预后多因素分析及术后再发膀胱癌危险因素分析[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2018, 33(5): 385—389.
- 15 Therneau T M, Lumley T. Package ‘survival’[J]. *R Top Doc*, 2015, 128: 112.
- 16 Renaud G, Stenzel U, Maricic T, et al. deML: robust demultiplexing of Illumina sequences using a likelihood-based approach[J]. *Bioinformatics*, 2015, 31(5): 770—772.
- 17 Heagerty PJ, Lumley T, Pepe MS. Time-dependent ROC curves for censored survival data and a diagnostic marker[J]. *Biometrics*, 2000, 56(2): 337—344.
- 18 Wu AC, Himes BE, Laskysu J, et al. Inhaled corticosteroid treatment modulates ZNF432 gene variant's effect on bronchodilator response in asthmatics[J]. *J Allergy Clin Immun*, 2014, 133(3): 723—728.
- 19 Cao L, Wang S, Zhang Y, et al. Zinc-finger protein 471 suppresses gastric cancer through transcriptionally repressing downstream oncogenic PLS3 and TFAP2A[J]. *Oncogene*, 2018, 37(26): 3601—3616.
- 20 Pei L, He X, Li S, et al. KRAB zinc-finger protein 382 regulates epithelial-mesenchymal transition and functions as a tumor suppressor, but is silenced by CpG methylation in gastric cancer[J]. *Int J Oncol*, 2018, 53(3): 961—972.
- 21 王一,刘晓强,郭战军,等.膀胱癌中锌指结构转录因子 1 和 E 钙黏蛋白的表达及其相关性研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2015, 36(5): 337—341.
- 22 马俊红,宋志强,李胜文.斑点型锌指结构蛋白在膀胱癌中的表达[J]. *中国医药*, 2015, 10(7): 1074—1077.
- 23 Wang S, Peng Z, Wang S, et al. KRAB-type zinc-finger proteins PITA and PISA specifically regulate p53-dependent glycolysis and mitochondrial respiration[J]. *Cell Res*, 2018, 28(5): 572—592.
- 24 Berg M, Ågesen TH, Thiis-Evensen E, et al. Distinct high resolution genome profiles of early onset and late onset colorectal cancer integrated with gene expression data identify candidate susceptibility loci[J]. *Mol Cancer*, 2010, 9: 100.
- 25 Zhu YD, Lu MY. Increased expression of TNFRSF14 indicates good prognosis and inhibits bladder cancer proliferation by promoting apoptosis[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(3): 3403—3410.
- 26 Pan Z, Liu L, Nie W, et al. Long non-coding RNA AG-ER-1 functionally upregulates the innate immunity gene AGER and approximates its anti-tumor effect in lung cancer[J]. *Mol Carcinogen*, 2018, 57(3): 305—318.
- 27 Lund RJ, Rahkonen N, Malonzo M, et al. RNA Polymerase III Subunit POLR3G Regulates Specific Subsets of PolyA⁺ and SmallRNA Transcriptomes and Splicing in Human Pluripotent Stem Cells[J]. *Stem Cell Rep*, 2017, 8(5): 1442—1454.
- 28 Kim SS, Stevenson KE, Yoda A, et al. Loss-Of-Function Mutations In The Splicing Factor ZRSR2 Are Common In Blastic Plasmacytoid Dendritic Cell Neoplasm and Have Male Predominance[J]. *Blood*, 2013, 122(21): 741.

有效,术前无须禁食、术中疼痛少、术后恢复快,亦适用于无法耐受全麻、或合并基础性疾病的高龄患者。

[参考文献]

- 1 Terada N, Ichioka K, Matsuta Y, et al. The natural history of simple renal cysts[J]. J Urol, 2002, 167(1): 21—23.
- 2 Kong X, Ma X, Zhang C, et al. Increased risk of kidney damage among Chinese adults with simple renal cyst [J]. Int Urol Nephrol, 2018, 50(9): 1687—1694.
- 3 汪隆旺, 邓君, 李金, 等. 经皮肾镜肾囊肿囊内去顶手术的初步经验[J]. 临床泌尿外科杂志, 2019, 34(9): 725—728.
- 4 刘雍, 王新杰, 马圣君, 等. 经皮穿刺囊内入路电切去顶术与腹腔镜下肾囊肿去顶术治疗单纯性肾囊肿的疗效对比[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(1): 5—8.
- 5 孙方许, 傅斌, 洪涛, 等. 单孔单通道后腹腔镜下肾囊肿去顶术的疗效分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2013, 34(9): 662—665.
- 6 Nalagatla S, Manson R, McLennan R, et al. Laparoscopic Decortication of Simple Renal Cysts: A Systematic Review and Meta-Analysis to Determine Efficacy and Safety of this Procedure[J]. Urol Int, 2019, 103(2): 235—241.
- 7 Liu W, Zhang C, Wang B, et al. Randomized study of percutaneous ureteroscopic plasma column electrode decortication and laparoscopic decortication in managing simple renal cyst[J]. Transl Androl Urol, 2018, 7(2): 260—265.
- 8 胡赧, 杨俊, 夏丁, 等. 经皮输尿管镜激光肾囊肿去顶术治疗肾囊肿的安全性和有效性[J]. 中华泌尿外科杂志, 2017, 38(1): 1—4.
- 9 罗成功, 李道兵, 杨婧芝, 等. 经肾囊肿穿刺的经皮肾镜技术同期治疗肾结石和肾囊肿临床初探[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(12): 952—953.
- 10 Al-Otaibi K. Complications of 411 laparoscopic urological procedures: A single surgeon experience[J]. Urol Ann, 2018, 10(3): 308—312.
- 11 Shao Q, Xu J, Adams T, et al. Comparison of aspiration-sclerotherapy versus laparoscopic decortication in management of symptomatic simple renal cysts[J]. J Xray Sci Technol, 2013, 21(3): 419—428.
- 12 Mohsen T, Gomha MA. Treatment of symptomatic simple renal cysts by percutaneous aspiration and ethanol sclerotherapy[J]. BJU Int, 2005, 96(9): 1369—1372.
- 13 刘健男, 刘亚东, 田河, 等. 腹腔镜去顶减压与彩超引导下穿刺硬化治疗肾囊肿疗效的 meta 分析[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(2): 112—117.
- 14 Cho YJ, Shin JH. Comparison of acetic acid and ethanol sclerotherapy for simple renal cysts: clinical experience with 86 patients[J]. Springerplus, 2016, 5(5): 299.
- 15 Hulbert JC, Shepard TG, Evans RM. Laparoscopic surgery for renal cystic disease[J]. J Urol, 1992, 147: 882.
- 16 谢国海, 刘万樟, 方立, 等. 经皮肾镜取石术中肾盂内压与镜鞘比的关系[J]. 中华泌尿外科杂志, 2018, 39(9): 703—706.

(收稿日期: 2019-07-04)

(上接第 375 页)

- 29 Hong JY, Seo JY, Kim SH, et al. Mutations in the Spliceosomal Machinery Genes SRSF2, U2AF1, and ZRSR2 and Response to Decitabine in Myelodysplastic Syndrome[J]. Anticancer Res, 2015, 35(5): 3081—3089.
- 30 Vargas T, Moreno-Rubio J, Herranz J, et al. ColoLipid

Gene: signature of lipid metabolism-related genes to predict prognosis in stage-Ⅱ colon cancer patients[J]. Oncotarget, 2015, 6(9): 7348—7363.

(收稿日期: 2019-02-02)