

# 前列腺癌中 PCDH9 与 *CyclinD1* *C-myc* 表达的相关性及意义\*

龙琼先<sup>1</sup> 伍季<sup>2</sup> 彭勇<sup>3</sup> 张旭乾<sup>1</sup> 刘欣雅<sup>1</sup>

(南充市中心医院·川北医学院第二临床医学院 1. 病理科; 2. 泌尿外科; 3. 妇产科, 四川 南充 637000)

**【摘要】** 目的 探讨前列腺癌组织中原钙黏蛋白 9(PCDH9)与细胞周期调控基因 *CyclinD1* 和 *C-myc* 蛋白表达的相关性,分析前列腺癌中 PCDH9 在调节肿瘤细胞周期及促进肿瘤进展中的作用。方法 收集南充市中心医院 2018~2020 年间存档的 92 例前列腺癌及 36 例良性前列腺的石蜡包埋组织,采用免疫组织化学染色检测前列腺癌和良性前列腺组织中 PCDH9 和细胞周期调控基因 *CyclinD1* 和 *C-myc* 的表达情况,并分析其与临床病理特征的关系。结果 PCDH9 蛋白在前列腺癌组织中的阳性率明显低于良性前列腺组织( $P < 0.05$ )。前列腺癌组织中 *CyclinD1* 及 *C-myc* 的阳性表达率明显高于良性前列腺组织( $P < 0.05$ )。不同 WHO/ISUP 分级分组、PSA 水平、临床分期的前列腺癌患者间 PCDH9 的阳性表达率差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),高 WHO/ISUP 分级分组、PSA  $> 20\text{ng/mL}$  及 III + IV 期前列腺癌患者 PCDH9 阳性率明显降低( $P < 0.05$ )。PCDH9 表达与患者年龄、脉管神经侵犯无关( $P > 0.05$ )。前列腺癌患者 *CyclinD1* 和 *C-myc* 表达与 WHO/ISUP 分级分组、脉管侵犯、PSA 水平及临床分期等相关( $P < 0.05$ ),但不同年龄组及有无神经侵犯间的表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在有 *CyclinD1* 或 *C-myc* 表达的前列腺癌组织中存在 PCDH9 表达的缺失,PCDH9 的表达与 *CyclinD1*、*C-myc* 的表达呈负相关( $r = -0.414 \sim 0.457, P < 0.01$ )。结论 前列腺癌组织中 PCDH9 呈低表达,且与细胞周期调控基因 *CyclinD1* 和 *C-myc* 的表达呈负相关,PCDH9 可能通过调节细胞周期蛋白,进而促进肿瘤的进展和转移。

**【关键词】** 前列腺癌;PCDH9;*CyclinD1*; *C-myc*

**【中图分类号】** R737.25 **【文献标志码】** A **DOI:** 10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.021

## The correlation and significance of PCDH9, cyclinD1 and C-myc expression in prostate cancer

LONG Qiongqian<sup>1</sup>, WU Ji<sup>2</sup>, PENG Yong<sup>3</sup>, ZHANG Xuqian<sup>1</sup>, LIU Xinya<sup>1</sup>

(1. Department of Pathology, Nanchong Central Hospital, North Sichuan Medical University, Nanchong 637000, Sichuan, China;

2. Department of Urological Surgery, Nanchong Central Hospital, North Sichuan Medical University, Nanchong 637000, Sichuan, China;

3. Department of Gynaecology and Obstetrics, Nanchong Central Hospital, North Sichuan Medical University, Nanchong 637000, Sichuan, China)

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the correlation between PCDH9 and the cell cycle regulation protein(*CyclinD1* and *C-myc*) and explore the role of PCDH9 in regulating cell cycle and promoting tumor progression in the prostate cancer tissues. **Methods** 92 cases prostate cancer and 36 cases benign prostate samples were collected. PCDH9, *CyclinD1* and *C-myc* protein were detected by immunohistochemical method. **Results** The positive rate of PCDH9 in prostate cancer tissues (72.8%) was significantly lower than that in benign prostate tissues (100%). The positive expression rates of *CyclinD1* and *C-myc* in prostate cancer tissues were 68.5% and 64.1%, which were significantly higher than those in benign prostate tissues. The positive rates of PCDH9 in prostate cancer patients with different WHO/ISUP classification, PSA level, different clinical stages were statistically significant ( $P < 0.05$ ). The positive rates of PCDH9 in prostate cancer patients with Gleason score increased, PSA  $> 20\text{ng/mL}$  and high clinical stage (III + IV) decreased significantly. The expression of PCDH9 was negatively correlated with the expression of *CyclinD1* and *C-myc* in prostate cancer tissues

基金项目:四川省卫生健康委员会科研课题(20PJ297)

通信作者:伍季, E-mail:604186116@qq.com

引用本文:龙琼先,伍季,彭勇,等.前列腺癌中 PCDH9 与 *CyclinD1* *C-myc* 表达的相关性及意义[J].西部医学,2022,34(2):260-264. DOI:10.3969/j.issn.1672-3511.2022.02.021

( $r = -0.414$  and  $-0.457$ ,  $P < 0.01$ ). **Conclusion** PCDH9 is low expression in prostate cancer tissues, and negatively correlated with the expression of cell cycle regulation genes *CyclinD1* and *C-myc*. PCDH9 may promote tumor progression and metastasis by regulating cell cycle protein.

**【Key words】** Prostate cancer; *C-myc*; PCDH9; *CyclinD1*

前列腺癌是目前全球男性发病率第二高的恶性肿瘤,居男性癌症死因的第五位,2018 年全球前列腺癌新发病例约 127.6 万例,约 35.9 万例患者死于前列腺癌<sup>[1]</sup>。目前研究显示在初诊为前列腺癌的患者中转移性前列腺癌(mPC)患者大约占 54%,其五年生存率相比非转移性前列腺癌低了两倍,同时 mPC 对药物耐药逐年增加,使优化其治疗方案显得更为重要。原钙黏蛋白 9(Protocadherin 9, PCDH9)属于非聚集型原钙粘蛋白家族,和已证实的抑癌基因 PCDH8、PCDH17、PCDH20 同位于染色体 13q21,可介导细胞间的粘附作用,以及调节多种效应分子,其表达缺失可引起肿瘤增殖甚至转移<sup>[2]</sup>。有研究发现前列腺癌组织中存在 PCDH9 缺失,可以作为一个新的潜在前列腺癌抑制基因<sup>[3]</sup>。现有研究发现 PCDH9 在胶质细胞瘤、胃癌、肝癌组织中表达下降,且与患者的预后相关。但 PCDH9 在前列腺癌的发生、发展中的作用机制仍不清。细胞周期是指细胞从第一次分裂结束产生新细胞到第二次分裂结束所经历的全过程,如果细胞周期发生紊乱,细胞的增殖将失控,进而促进癌的形成。为此,本研究探讨前列腺癌中 PCDH9 表达缺失与细胞周期调控基因 *CyclinD1* 和 *C-myc* 的相关性,分析前列腺癌中 PCDH9 表达缺失在调节肿瘤细胞周期中的作用。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集南充市中心医院 2018~2020 年间存档的 92 例前列腺癌、36 例良性前列腺的石蜡包埋组织,所有病例组织常规 HE 染色后都经过 2 位以上的病理学专家诊断。前列腺癌患者年龄 48~87 岁,平均(64.33±5.46)岁。按照 2016 版与前列腺癌预后相关的 WHO/ISUP 分级分组系统将前列腺癌分为 1~5 个组别:1 组 8 例,2 组 15 例,3 组 17 例,4 组 21 例,5 组 31 例。术前前列腺癌特异性抗原(Prostate-specific antigen, PSA)  $\leq 20$  ng/mL 23 例,  $> 20$  ng/mL 69 例。所有患者均行手术切除治疗,患者术前未接受放、化疗或抗雄激素等治疗。

1.2 主要试剂 PCDH9 兔抗人抗体购自 Abcam 公司, *CyclinD1* 和 *C-myc* 抗体均购自福州迈新生物公司;免疫组化检测试剂盒和 DAB 显色剂均购自福州迈新生物公司。

1.3 免疫组化染色 取石蜡包埋组织蜡块连续 3  $\mu\text{m}$

厚切片,常规脱蜡至水。Multimer 标记两步法检测,由全自动多功能病理检测系统(Benchmark GX,罗氏公司)按步骤操作。基本条件设定为:抗原修复 30 min,用缓冲液冲洗,加入 UV DAB inhibitor (Ultraview Universal DAB Detection Kit,罗氏公司),37°C 4 min。缓冲液冲洗,加一抗(PCDH9、*CyclinD1* 和 *c-myc*),37°C 30 min。缓冲液冲洗,加 UV HRP multimer (Ultraview Universal DAB Detection Kit,罗氏公司),37°C 8 min。缓冲液冲洗,加入等体积的 DAB 和 DAB H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Ultraview Universal DAB Detection Kit,罗氏公司),37°C 8 min。缓冲液冲洗,加入 UV copper (DAB 试剂盒内),37°C 4 min。缓冲液冲洗,苏木精 II 核复染,37°C 8 min。用缓冲液冲洗,加入 bluing reagent,37°C 4 min,缓冲液冲洗,封片。用 PBS 代替一抗作阴性对照。

组织切片由两名病理学医师重复观察,随机选取 5 个高倍镜视野,按阳性细胞数比例分级,无细胞着色评定为 0 分,细胞着色  $\leq 10\%$  评定为 1 分,细胞着色 10%~25% 评定为 2 分,细胞着色 26%~50% 评定为 3 分,细胞着色 51%~100% 评定为 4 分;组织切片无色评定为 0 分,淡黄色评定为 1 分,棕黄色评定为 2 分,棕褐色评定为 3 分。两者积分相加  $\leq 2$  分为阴性;反之阳性。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 22.0 软件进行统计学分析。样本率的比较应用卡方检验,相关性分析采用 *Spearman* 等级相关检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 PCDH9、*CyclinD1* 和 *C-myc* 在前列腺癌组织和良性前列腺组织中的表达 PCDH9 染色阳性呈棕黄色或棕褐色颗粒,主要定位于细胞浆。PCDH9 蛋白在前列腺癌组织中低表达,阳性率为 72.8%(67/92),显著低于良性前列腺癌组织的阳性率(100%),差异有统计学意义( $\chi^2 = 12.157$ ,  $P = 0.000$ ) (见图 1A、图 1B)。细胞周期调控基因 *CyclinD1* 在前列腺癌组织中的阳性表达率为 68.5%(63/92),*C-myc* 在前列腺癌组织中的阳性表达率为 64.1%(59/92),与良性前列腺组织相比,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见图 1C、图 1D。

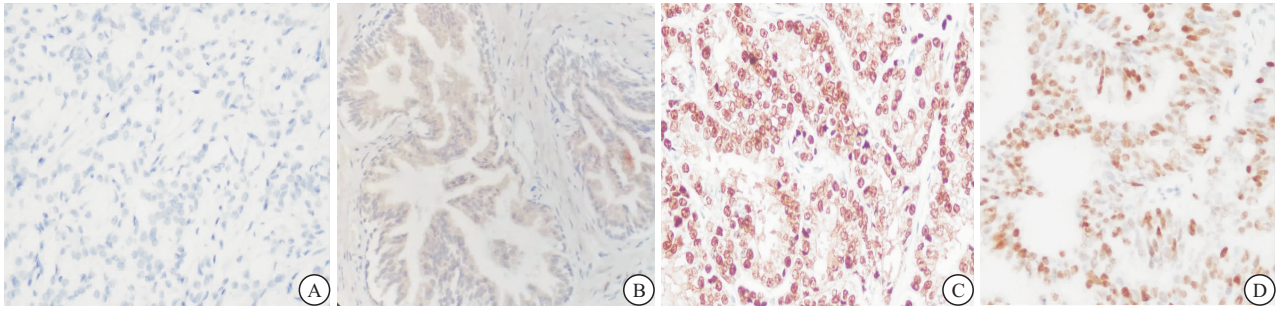


图 1 免疫组化检测结果(200×)

Figure 1 The immunohistochemical results

注: A. PCDH9 蛋白在前列腺癌组织中表达阴性; B. PCDH9 蛋白在良性前列腺组织中表达阳性; C. CyclinD1 蛋白在前列腺癌组织中表达阳性; D. C-myc 蛋白在前列腺癌组织中表达阳性

2.2 前列腺癌组织中 PCDH9、CyclinD1 和 C-myc 表达与临床病理特征的关系 分析前列腺癌组织中 PCDH9、CyclinD1 和 C-myc 表达与患者年龄、WHO/ISUP 分级分组、脉管神经侵犯、PSA 水平及临床分期的关系,发现不同 WHO/ISUP 分级分组、PSA 水平、临床分期的前列腺癌患者 PCDH9 阳性率差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),高 WHO/ISUP 分级分组、PSA >

20 ng/mL 及 III+IV 期前列腺癌患者 PCDH9 阳性率明显降低,而 PCDH9 表达与患者年龄、脉管神经侵犯无关( $P > 0.05$ )。前列腺癌患者 CyclinD1 和 C-myc 表达与 WHO/ISUP 分级分组、脉管侵犯、PSA 水平及临床分期等相关( $P < 0.05$ ),但不同年龄组及有无神经侵犯组间的表达差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 前列腺癌组织中 PCDH9、CyclinD1 和 c-myc 表达与临床病理特征的关系

Table 1 The relationship between expression of PCDH9, CyclinD1 and C-myc and clinicopathological features in prostate cancer tissues

临床病理参数	n	PCDH9			CyclinD1			C-myc		
		阳性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P	阳性	$\chi^2$	P
年龄(岁)										
>70	64	48	0.502	0.479	43	0.162	0.687	41	0.000	0.984
≤70	28	19			20			18		
WHO/ISUP 分级分组										
1 组	8	8	14.546	0.006	2	31.805	0.000	1	26.954	<0.001
2 组	15	14			4			5		
3 组	17	15			10			9		
4 组	21	13			18			16		
5 组	31	17			29			28		
转移情况										
无	74	57	7.413	0.006	47	4.319	0.038	42	8.940	0.003
有	18	8			16			17		
脉管内癌栓										
无	79	59	0.975	0.324	51	3.983	0.046	46	8.468	0.004
有	13	8			12			13		
神经侵犯										
无	24	18	0.078	0.781	18	0.640	0.424	12	2.818	0.093
有	68	49			45			47		
PSA 水平(ng/mL)										
<10	4	4	7.352	0.025	1	33.155	0.000	0	24.952	<0.001
10~20	19	18			4			5		
>20	69	45			59			54		
临床分期										
I+II	72	60	18.477	<0.001	45	5.484	0.019	42	4.839	0.028
III+IV	20	7			18			17		

2.3 PCDH9 与 CyclinD1、C-myc 在前列腺癌中表达的相关性 63 例 CyclinD1 阳性表达的前列腺癌组

织中有 25 例存在 PCDH9 蛋白的表达缺失,25 例 PCDH9 表达缺失的病例显示有 C-myc 蛋白的过表

达。同时 Spearman 检验分析前列腺癌组织中 PCDH9 的表达与 *CyclinD1*、*C-myc* 的表达呈负相关 ( $r = -0.414, -0.457, P < 0.01$ ), 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 2。

表 2 前列腺癌 PCDH9 表达缺失与 *CyclinD1* 和 *c-myc* 过表达的关系  
Table 2 The relationship between PCDH9 loss and *CyclinD1*, *C-myc* overexpression in prostate cancer

分组	PCDH9		<i>r</i>	<i>P</i>
	阳性	阴性		
<i>CyclinD1</i>				
阳性	38	25	-0.414	<0.001
阴性	29	0		
<i>C-myc</i>				
阳性	34	25	-0.457	<0.001
阴性	33	0		

### 3 讨论

近年来, 已经有证据证明原钙粘蛋白的一亚型——非聚集型原钙粘蛋白 ( $\delta$ -PCDHs) 在人类肿瘤发生过程中也扮演着重要角色,  $\delta$ -PCDHs 表达下降或缺失是导致恶性肿瘤的原因之一<sup>[4]</sup>。PCDH9 是一种抑癌基因, 它编码一种在多种组织类型中表达的蛋白质<sup>[5]</sup>。先前的研究表明, 由于基因拷贝数的改变, 非结节套细胞淋巴瘤和胶质母细胞瘤中 PCDH9 的表达被下调<sup>[6-7]</sup>, 而 PCDH9 的外源表达可以抑制肿瘤细胞的迁移。在肝细胞肝癌中, PCDH9 通过诱导细胞周期阻滞在 G0/G1 期来抑制肝细胞肝癌细胞系的细胞增殖<sup>[8]</sup>。另一项研究表明, miR-200a-3p 在卵巢癌中表达上调, 过表达的 miR-200a-3p 通过靶向 PCDH9 促进卵巢癌细胞的增殖<sup>[9]</sup>。本研究发现和良性前列腺组织相比, 前列腺癌组织中 PCDH9 的表达有下调, 其表达缺失率为 27.2%, 且与前列腺癌的分级分组、临床分期和 PSA 水平等预后指标有密切关系。最近研究显示前列腺癌细胞中 PCDH9 的下调导致 AKT 磷酸化和活性增加, PCDH9 在转录后受 piR-001773 和 piR-017184 调控, 进一步揭示了前列腺癌中 PCDH9 表达下调的意义<sup>[10]</sup>。究其肿瘤组织中 PCDH9 表达缺失的原因, 有研究发现肝癌细胞中不仅存在 PCDH9 的杂合性缺失, 而且还存在 DNA 甲基化<sup>[11]</sup>; 而在胶质母细胞瘤中 miR-215-5p 可以通过结合其启动子和 3'UTR 来抑制 PCDH9 表达<sup>[12]</sup>。除了 miRNA 靶向 PCDH9 mRNA 影响蛋白表达, 蛋白-蛋白互作也可能造成 PCDH9 表达缺失。

几乎所有肿瘤细胞的生物学特征都是细胞周期紊乱导致的失控性生长<sup>[13]</sup>。*CyclinD1* 即细胞周期蛋白之一, 是目前公认的原癌基因及细胞周期重要的调节因子。作为细胞周期 G1 期重要的调控因子, 其在

G1/S 期转换中起着正性调节的作用, 促进 DNA 的合成, 加快细胞由 G1 期进入 S 期, 从而导致细胞失控性生长, 促进肿瘤的发生<sup>[14]</sup>。*CyclinD1* 在正常组织中表达量很少甚至不表达, 而在多数恶性肿瘤中过度表达。研究发现卵巢癌中 *CyclinD1* 的表达明显高于卵巢良性肿瘤, 其表达与肿瘤的分级、FIGO 分期、T 分期和淋巴结转移有关, 且 *CyclinD1* 阳性表达组的 LVD 计数高于 *CyclinD1* 阴性表达组<sup>[15]</sup>。本研究中发现前列腺癌组织中 *CyclinD1* 的表达明显高于前列腺良性肿瘤, 且随肿瘤分级分组、临床分期的增高而增高, 与前列腺癌的预后有着密切关系。研究也发现 *CyclinD1* 在尿路上皮癌中的表达与其预后有关, 其高表达增加复发风险, 可以作为尿路上皮癌复发/进展的预后标志物<sup>[16]</sup>。但近来的研究显示 *CyclinD1* 的表达在不同肿瘤中的预后意义不尽相同, 一项研究发现透明细胞肾细胞癌中 *CyclinD1* 的 mRNA 水平随着肿瘤等级的增加和复发率的升高而降低, 高 *CyclinD1* 水平的患者似乎有一个更有利的预后<sup>[17]</sup>。吴跃龙等<sup>[18]</sup>应用免疫组化方法检测 62 例前列腺癌原发灶癌组织及癌旁正常组织中 *CyclinD1* 蛋白的表达, 发现癌灶组织中 *CyclinD1* 蛋白染色阳性占 41.9%。*C-myc* 基因是一个在细胞增殖、分化、凋亡和细胞周期中起重要作用的核内癌基因, 位于染色体 8q24<sup>[19]</sup>。*C-MYC* 已经被证明在多种人类癌症组织中呈高表达, 并且与肿瘤的发生发展有关<sup>[20]</sup>。当染色体易位或信号通路基因突变等情况发生时, *C-myc* 会发生不依赖于生长因子刺激的扩增, 导致不受控制的细胞增殖和肿瘤产生<sup>[21]</sup>。本研究实验结果显示 *C-myc* 在前列腺癌组织的表达明显高于前列腺良性组织, 且其表达率随着 Gleason 评分及 TNM 分期的增高而增高, 与谢鸣等<sup>[22]</sup>的研究结果一致。

本实验中进一步分析前列腺癌组织 PCDH9 的表达下调与细胞周期相关蛋白 *CyclinD1* 和 *C-myc* 过表达的关系, 发现 PCDH9 的表达缺失率随着 *CyclinD1* 和 *C-myc* 过表达率增高而增高, PCDH9 的表达缺失病例常有 *CyclinD1* 和 *C-myc* 的过表达, 提示前列腺癌组织中 PCDH9 的表达缺失可能会引起肿瘤细胞周期紊乱, 导致肿瘤细胞的失控性生长。恢复 PCDH9 的表达降低了肿瘤细胞活力, 诱导细胞凋亡并引起 G0/G1 细胞周期停滞; 同时上调 Bax 蛋白表达, 但使 Bcl-2 和 *cyclin D1* 表达下调<sup>[23]</sup>。一项研究发现 PCDH9、BAG-1S 蛋白表达可预示非小细胞肺癌新辅助化疗预后状况, 其中 PCDH9 阳性表达越高, BAG-1S 阳性表达越低, 疾病预后越佳<sup>[24]</sup>。本研究发现具有 PCDH9 表达缺失、*CyclinD1* 和 *C-myc* 过表达的病

例,其临床分期、病理分级高于无 PCDH9 表达缺失、*CyclinD1* 和 *C-myc* 低表达的病例,进一步提示前列腺癌组织中 PCDH9 的表达缺失与肿瘤的进展有密切关系,PCDH9 可能成为反映肿瘤生物学行为的参考指标。

#### 4 结论

本研究结果表明,在前列腺癌的发生、发展过程中可能存在 PCDH9 的表达缺失,其作用机制可能是通过调节细胞周期蛋白,进而促进肿瘤细胞的增殖。

#### 【参考文献】

- [1] 李星,曾晓勇. 中国前列腺癌流行病学研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 98-102.
- [2] KIM S Y, YASUDA S, TANAKA H, *et al.* Non-clustered protocadherin[J]. *Cell Adh Migr*, 2011, 5(2):97-105.
- [3] REN S, WEI GH, LIU D, *et al.* Whole-genome and Transcriptome Sequencing of Prostate Cancer Identify New Genetic Alterations Driving Disease Progression[J]. *Eur Urol*, 2018, 73(3): 322-339.
- [4] BERX G, VAN ROY F. Involvement of members of the cadherin superfamily in cancer[J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2009, 1(6):003129.
- [5] FRANK M AND KEMLER R. Protocadherins[J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2002, 14(5): 557562.
- [6] WANG C, YU G, LIU J, ET A L. Downregulation of PCDH9 predicts prognosis for patients with glioma[J]. *J Clin Neurosci*, 2012, 19(4): 541-545.
- [7] DE TAYRAC M, ETCHEVERRY A, AUBRY M, *et al.* Integrative genome-wide analysis reveals a robust genomic glioblastoma signature associated with copy number driving changes in gene expression[J]. *Genes Chromosomes Cancer*, 2009, 48(1): 55-68.
- [8] LV J, ZHU P, ZHANG X, *et al.* PCDH9 acts as a tumor suppressor inducing tumor cell arrest at G0/G1 phase and is frequently methylated in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):4475-4482.
- [9] SHI C, YANG Y, ZHANG L, *et al.* MiR-200a-3p promoted the malignant behaviors of ovarian cancer cells through regulating PCDH9[J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12:8329-8338.
- [10] ZHANG L, MENG X, LI D, *et al.* piR-001773 and piR-017184 promote prostate cancer progression by interacting with PCDH9[J]. *Cell Signal*, 2020, 76:109780.
- [11] LV J, ZHU P, ZHANG X, *et al.* PCDH9 acts as a tumor suppressor inducing tumor cell arrest at G0/G1 phase and is frequently methylated in hepatocellular carcinoma[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4):4475-4482.
- [12] WANG C, CHEN Q, LI S, *et al.* Dual inhibition of PCDH9 expression by miR-215-5p up-regulation in gliomas[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(6):10287-10297.
- [13] HANAHAN D, WEINBERG R A. The hallmarks of cancer[J]. *Cell*, 2000, 100(1):57-70.
- [14] 张娟,孙冬霞,时志民,等. E2F-1 和 CyclinD 1 在子宫内膜癌中的表达及相关性分析[J]. 西部医学, 2013, 25(5):651-653.
- [15] LI M, ZHENG W, WANG C. CyclinD1 promotes lymph node metastasis by inducing lymphangiogenesis in human ovarian carcinoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2018, 11(7):3726-3731.
- [16] EL GENDI S, ABU-SHEASHA G. Ki-67 and Cell Cycle Regulators p53, p63 and cyclinD1 as Prognostic Markers for Recurrence/ Progression of Bladder Urothelial Carcinoma[J]. *Pathol Oncol Res*, 2018, 24(2):309-322.
- [17] WANG Q S, LI F, LIAO, Z Q, *et al.* Low level of Cyclin-D1 correlates with worse prognosis of clear cell renal cell carcinoma patients[J]. *Cancer Med*, 2019, 8(9):4100-4109.
- [18] 吴跃龙,李静. 细胞周期蛋白 D1 和 p27~(kip 1) 在前列腺癌中表达的意义[J]. 骨科, 2005, 29(1):21-22.
- [19] LEU W J, SWAIN SHP, CHAN S H, *et al.* Non-immunosuppressive triazole-based small molecule induces anticancer activity against human hormone-refractory prostate cancers: the role in inhibition of PI3K/AKT/mTOR and c-Myc signaling pathways[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(47):76995-77009.
- [20] TROP STEINBERG S, AZAR Y. Is Myc an Important Biomarker? Myc Expression in Immune Disorders and Cancer[J]. *Am J Med Sci*, 2018, 355(1):67-75.
- [21] DANG CV. MYC on the path to cancer[J]. *Cell*, 2012, 149(1):22-35.
- [22] 谢鸣,高磊,潘铁军. C-MYC 和硫氧还蛋白相互作用蛋白在前列腺癌组织的表达及临床意义[J]. 中华实验外科杂志, 2019, 36(2):340-342.
- [23] WANG C1, TAO B, LI S, *et al.* Characterizing the role of PCDH9 in the regulation of glioma cell apoptosis and invasion[J]. *J Mol Neurosci*, 2014, 52(2):250-260.
- [24] 罗好秋. PCDH9、BAG-1S 蛋白表达对非小细胞肺癌新辅助化疗预后状况的影响[J]. 中国医学创新, 2015, 12(23):13-15.

(收稿日期:2021-03-29;修回日期:2021-06-24;编辑:王小菊)