doi:10.11659/jjssx.09E019134

·基础研究·

肾透明细胞癌中 MRPS5 的表达与患者预后的关系

韩 博[1],吴 舜[1],何前辉[2],李蜀婧[2],江 沛[1],何先东[1],许桂莲[3],张克勤[1] (1.陆军军医大学第一附属医院肾科,重庆 400038;2.重庆医科大学第二附属医院泌尿肾病中心,重庆 401330;3.陆军军医大学免疫学教研室,重庆 400038)

[摘 要] **目的** 探讨线粒体核糖体蛋白 S5(MRPS5)在肾透明细胞癌(ccRCC)组织中的表达及其与患者预后的关系。**方法** 采用免疫组织化学和免疫印迹技术检测 ccRCC 患者新鲜癌组织和癌旁组织中 MRPS5 的相对表达;采用免疫组织化学技术检测 ccRCC 患者石蜡包埋癌组织标本中 MRPS5 的表达;χ^2 检验分析 MRPS5 表达水平与患者临床病理参数的关系;*Kaplan-Meier* 法描绘生存曲线,*Log-rank* 检验分析 MRPS5 表达水平与患者生存状况的关系;采用 *Cox* 比例风险回归模型分析影响患者预后的临床因素。**结果** 与癌旁组织相比,癌组织中 MRPS5 的表达水平均明显较低;在 104 例 ccRCC 患者癌组织中,64 例(61.5%)高表达 MRPS5,40 例(38.5%)低表达 MRPS5;MRPS5 表达水平与肿瘤 T 分期($P=0.024$)及肿瘤坏死($P=0.044$)显著相关;MRPS5 低表达组的患者总生存期(OS)和无病生存期(DFS)均显著短于高表达组($P<0.05$);单因素 *Cox* 回归分析发现,ccRCC 患者 OS 和 DFS 均与肿瘤大小、T 分期、N 分期、TNM 临床分期、Fuhrman 分级、肿瘤坏死及 MRPS5 表达水平等多种因素相关($P<0.05$);多因素 *Cox* 回归分析发现,ccRCC 患者 OS 与 DFS 均和 N 分期、Fuhrman 分级及 MRPS5 表达水平相关($P<0.05$)。**结论** MRPS5 在 ccRCC 患者的癌组织中的表达低于癌旁组织,MRPS5 低表达是影响患者预后的独立危险因素,有望成为判断患者预后的一种重要生物标志物及新的治疗靶点。

[关键词] 线粒体核糖体蛋白 S5;肾透明细胞癌;生物标志物;预后;总生存期;无病生存期

[中图分类号] R737.11 [文献标识码] A [收稿日期] 2019-09-21

Relationship between MRPS5 expression in clear cell renal cell carcinoma and patient prognosis

HAN Bo[1], WU Shun[1], HE Qian-hui[2], LI Shu-jing[2], JIANG Pei[1], HE Xian-dong[1], XU Gui-lian[3], ZHANG Ke-qin[1] (1. Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China; 2. Urological and Nephrotic Center, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 401330, China; 3. Department of Immuology, Army Medical University, Chongqing 400038, China)

Abstract: Objective To investigate the expression of mitochondrial ribosomal protein S5 (MRPS5) in the tissues of clear cell renal cell carcinoma (ccRCC) and its relationship with the prognosis of patients. **Methods** MRPS5 expression in fresh cancerous tissues and

[基金项目] 国家自然科学基金(81670684);军事医学与战创伤救治临床新技术计划(SWH2016JSTSYB-38)

[通信作者] 张克勤,E-mail:zhkq2004@163.com

[10] Zhu J, Yu W, Liu B, et al. Escin induces caspase-dependent apoptosis and autophagy through the ROS/p38 MAPK signalling pathway in human osteosarcoma cells in vitro and in vivo[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10): e3113. doi:10.1038/cddis.2017.488.

[11] 鞠 杰,刘焕彩,王巧真. 自噬与骨肉瘤研究进展[J]. 中国老年学杂志,2016,36(23):6024-6027. doi:10.3969/j.issn.1005-9202.2016.23.111.

[12] He JP, Hao Y, Wang XL, et al. Review of the molecular pathogenesis of osteosarcoma[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(15): 5967-5976. doi:10.7314/apjcp.2014.15.15.5967.

[13] 曹 亮,张 寿,邓建超. 骨肉瘤化疗现状及新进展[J]. 海南医学,2015,26(16):2407-2409. doi:10.3969/j.issn.1003-6350.2015.16.0868.

[14] Liu P, Cheng HL, Roberts TM, et al. Targeting the phosphoinositide 3-kinase pathway in cancer[J]. Nat Rev Drug Discov, 2009, 8(8): 627-644. doi:10.1038/nrd2926.

[15] Pang J, Yang YW, Huang YL, et al. P110β inhibition reduces histone H3K4 Di-methylation in prostate cancer[J]. Prostate, 2017, 77(3): 299-308. doi:10.1002/pros.23271.

[16] Zhu YR, Min H, Fang JF, et al. Activity of the novel dual phosphatidylinositol 3-kinase/mammalian target of rapamycin inhibitor NVP-BEZ235 against osteosarcoma[J]. Cancer Biol Ther, 2015, 16(4): 602-609. doi:10.1080/15384047.2015.1017155.

[17] Yang X, Yang JA, Liu BH, et al. TGX-221 inhibits proliferation and induces apoptosis in human glioblastoma cells[J]. Oncol Rep, 2017, 38(5): 2836-2842. doi:10.3892/or.2017.5991.

[18] Chen RB, Zhao YQ, HuangY, et al. Nanomicellar TGX221 blocks xenograft tumor growth of prostate cancer in nude mice[J]. Prostate, 2015, 75(6): 593-602. doi:10.1002/pros.22941.

[19] 芳符姿,许振胜. 槲皮素对人骨肉瘤 MG-63 细胞周期及自噬流的影响[J]. 广州中医药大学学报,2019,36(6):885-888. doi:10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2019.06.024.

[20] 王 健,李 健,王 勇,等. 黄芩素通过抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路诱导膀胱癌细胞凋亡[J]. 山东大学学报(医学版),2019,57(9):74-82. doi:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2018.1267

(编辑:魏 源)

adjacent normal tissues of patients with ccRCC were detected by immunohistochemistry and immunoblotting. MRPS5 expression in paraffin-embedding cancer tissues of specimens with ccRCC was assayed by immunohistochemistry. The relationship between MRPS5 expression level and clinical pathological parameters was analyzed by χ^2 test. The survival curve was plotted by *Kaplan-Meier*, and the relationship between MRPS5 expression level and patient survival status was tested by *Log-rank*. *Cox* proportional risk regression model was used to analyze the clinical factors influencing the prognosis of patients. **Results** The expression of MRPS5 in cancerous tissues was remarkably lower than that in adjacent normal tissues. In the 104 cases of cancerous tissues, there were 64 patients (61.5%) with MRPS5 high expression and 40 patients (38.5%) with MRPS5 low expression. In addition, MRPS5 expression levels were significantly associated with T classification ($P=0.024$) and tumor necrosis ($P=0.044$). Moreover, the overall survival (OS) and disease free survival (DFS) of patients with low MRPS5 expression levels were dramatically shorter than those of patients with high MRPS5 expression levels. Univariate *Cox* regression analysis showed that OS and DFS were correlated with tumor size, T stage, N stage, TNM clinical stage, Fuhrman grade, tumor necrosis and MRPS5 expression level ($P<0.05$). Multivariate *Cox* regression analysis found that OS and DFS were correlated with N stage, Fuhrman grade and MRPS5 expression level in ccRCC patients ($P<0.05$). **Conclusion** MRPS5 expression in cancerous tissues is lower than that in the adjacent normal tissues of ccRCC patients. Low MRPS5 expression is an independent risk factor affecting the prognosis of patients. Therefore, it is expected to be an important prognosis biomarker and a new therapeutic target for patients with ccRCC.

Keywords: mitochondrial ribosomal protein S5; clear cell renal cell carcinoma; biomarker; prognosis; overall survival; disease free survival

肾细胞癌简称肾癌,主要起源于肾小管上皮细胞,是泌尿系肿瘤中仅次于膀胱癌的第二大恶性肿瘤[1-2]。流行病学资料显示,在全球范围内,其发病率和病死率近年来呈快速上升趋势,严重危害人类的身心健康[3-4]。肾癌最主要的病理类型为肾透明细胞癌(clear cell renal cell carcinoma, ccRCC),占全部肾癌的80% ~90%[5]。肾癌对放化疗均不敏感,对于早期及局部进展期肾癌,目前首选治疗方法为外科手术,但术后复发率高,且有30%左右的患者会出现远处脏器转移;对于晚期肾癌,如今仍缺乏有效的治疗手段[6-7]。因此,进一步探索关于肾癌的生物标志物及治疗靶点日趋紧迫。

线粒体核糖体由一个28S小亚基和一个39S大亚基组成,是线粒体DNA(mtDNA)编码的mRNA翻译场所,负责线粒体电子传递链上部分蛋白的翻译,与细胞能量代谢密切相关[8]。近期研究发现,线粒体核糖体蛋白S5(mitochondrial ribosomal protein S5, MRPS5)作为28S小亚基的成员,在肝癌、甲状腺癌、膀胱癌肿瘤组织中通过异常表达的方式调控肿瘤细胞生物学功能,进而影响肿瘤发生发展[9-11]。尽管前期研究已经证实MRPS5与上述肿瘤密切相关,可能是肿瘤调控的重要分子,但是其在肾癌中的作用国内外均未见报道。因此,本研究通过检测MRPS5在肾癌最主要的病理类型ccRCC中的表达,探讨其是否与ccRCC发生发展相关,以及是否有望作为判断预后的生物标志物和肿瘤靶向治疗的新靶点。

1 材料与方法

1.1 临床资料

收集2007年1月至2012年10月陆军军医大学第一附属医院病理确诊为ccRCC的104例患者的石蜡包埋癌组织标本。其中男70例,女34例;年龄26~86岁,平均(53.64±13.41)岁;左侧肾癌53例,右侧肾癌51例;参照2010年AJCC肾癌分期标准[12],TNM临床分期:Ⅰ~Ⅱ期95例,Ⅲ~Ⅳ期9例;Fuhrman分级:Ⅰ~Ⅱ级86例,Ⅲ~Ⅳ级18例。随访11~124个月,平均(81.17±22.07)个月,失访4例,随访率为96%。总生存期(overall survival, OS)为术后确诊至死亡的时间。无病生存期(disease free survival, DFS)为术后确诊至死亡、肿瘤复发或转移的时间。收集2018年4~8月陆军军医大学第一附属医院经病理确诊为ccRCC的新鲜癌组织和癌旁正常组织(距离肿瘤边缘2 cm以上)标本8对,将标本一分为二,一部分液氮罐保存,另一部分甲醛固定并石蜡包埋。病例纳入标准:①既往无其他重大疾病或恶性肿瘤病史;②术前尚未发现其他脏器转移;③手术方式为根治性肾切除术或部分肾切除术,局部病灶完整切除;④经病理证实均为ccRCC。排除标准:①术前接受过其他非手术治疗,如放化疗、生物治疗、分子靶向治疗等;②混合两种及两种以上病理类型的肾癌;③肿瘤组织内部出现大面积坏死。本研究通过陆军军医大学第一附属医院伦理委员会批准。

1.2 免疫组织化学实验

先对8对新鲜癌组织和癌旁正常组织进行切片,再对104例石蜡包埋癌组织标本进行切片,均制备4 μm石蜡切片,经过二甲苯脱蜡,乙醇水化,EDTA缓冲液微波修复,3% H_2O_2灭活内源性过氧化物酶,5% BSA室温下封闭1 h,滴加兔抗人MRPS5单克隆抗体(美国origene,1∶200)并4 ℃孵育过夜,辣根过氧化物

酶标记的山羊抗兔二抗(北京中杉金桥,1∶800)室温孵育1 h,DAB 显色,苏木紫染核,乙醇脱水,二甲苯透明,中性树脂封片。

1.3 免疫印迹实验

8 对新鲜癌组织及癌旁正常组织,每块组织取 30 mg,加入 300 μL 蛋白裂解液,研钵中研磨至匀浆,12 000 r/min 4 ℃离心 15 min 后取上清,检测蛋白浓度,后加入 5 × Loading buffer,沸水煮 15 min,加入等量蛋白至聚丙烯胺凝胶电泳、转膜,5% BSA 封闭 1 h,兔抗人 MRPS5 单克隆抗体(美国 origene,1∶1 000)孵育过夜,辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔二抗孵育,显色、曝光后进行图像分析。

1.4 免疫组织化学评分标准

请两位经验丰富的病理科医生独立进行双盲评分,取双方评分的均值。每张切片在 200 倍的高倍镜下随机选择 10 个视野。阳性着色强度:无染色记为 0 分,淡黄色记为 1 分,棕黄色记为 2 分,棕褐色记为 3 分。阳性细胞百分比:阳性细胞率≤5% 记为0 分,6% ~25% 记为 1 分,26% ~50% 记为 2 分,51% ~75% 记为 3 分,≥76% 记为 4 分。阳性着色强度和阳性细胞百分比计分的乘积即为总评分,6 分及以上为相对高表达,4 分及以下为相对低表达。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件进行统计学分析。χ^2 检验分析 MRPS5 表达水平与患者临床病理参数的关系。*Kaplan-Meier*法描绘生存曲线,*Log-rank* 检验 MRPS5 表达水平与患者生存状况的关系。采用 *Cox* 比例风险回归模型分析影响预后的临床因素。$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

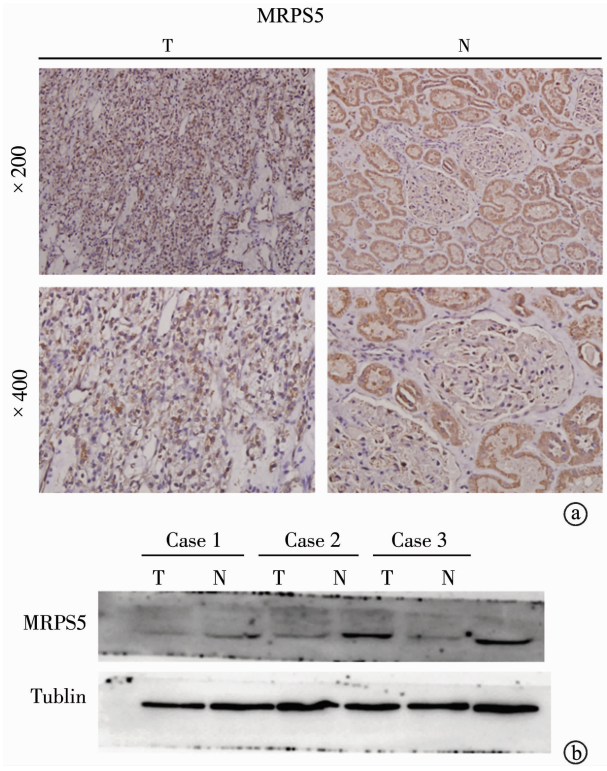
2 结果

2.1 MRPS5 在 ccRCC 癌和癌旁正常组织中的表达

利用新鲜癌组织及癌旁正常组织标本进行实验,免疫组织化学实验结果显示:MRPS5 主要表达于肾小管及集合管上皮细胞,呈棕黄色或棕褐色颗粒状。MRPS5 在癌旁正常组织中可见广泛大量的表达,而在癌组织中,其表达量较低(图 1a)。免疫印迹实验结果与免疫组织化学实验一致:与癌旁正常组织相比,MRPS5 在癌组织中的表达水平明显降低(图 1b)。

2.2 MRPS5 表达水平与 ccRCC 患者临床病理参数的相关性分析

为了进一步探索 MRPS5 在 ccRCC 中的临床应用价值,本研究对 104 例石蜡包埋 ccRCC 癌组织切片进行了免疫组织化学实验并按照评分标准进行了评分,结果发现:高表达组 64 例(61.5%),低表达组 40 例(38.5%)。统计学分析发现,MRPS5 相对表达水平与患者性别、年龄、肿瘤位置、大小、N 分期、TNM 临床分期及 Fuhrman 分级等临床病理参数无明显相关性($P>0.05$),而与 T 分期及肿瘤坏死显著相关($P<0.05$),见表 1。



a:免疫组织化学检测;b:免疫印迹检测 T:癌组织;N:癌旁正常组织

图 1 MRPS5 在 ccRCC 癌及癌旁正常组织的表达

表 1 MRPS5 表达水平与 ccRCC 患者临床病理参数的相关性分析[例(%)]

临床参数		*n*	MRPS5 水平		χ^2	*P*
			低表达	高表达		
性别	男	70	28(40.0)	42(60.0)	0.214	0.644
	女	34	12(35.3)	22(64.7)		
年龄	≤55 岁	56	20(35.7)	36(64.3)	0.387	0.534
	>55 岁	48	20(41.7)	28(58.3)		
肿瘤位置	左	53	20(37.7)	33(62.3)	0.024	0.877
	右	51	20(39.2)	31(60.8)		
长径	≤4 cm	58	18(31.0)	40(69.0)	3.056	0.080
	>4 cm	46	22(47.8)	24(52.2)		
T 分期	T1 ~ T2	97	34(35.1)	63(64.9)	5.101	0.024
	T3 ~ T4	7	6(85.7)	1(14.3)		
N 分期	N0	99	38(38.4)	61(61.6)	0.000	1.000
	N1	5	2(40.0)	3(60.0)		
TNM 临床分期	Ⅰ ~ Ⅱ	95	34(35.8)	61(64.2)	2.135	0.144
	Ⅲ ~ Ⅳ	9	6(66.7)	3(33.3)		
Fuhrman 分级	Ⅰ ~ Ⅱ	86	30(34.9)	56(65.1)	2.687	0.101
	Ⅲ ~ Ⅳ	18	10(55.6)	8(44.4)		
肿瘤坏死	无	81	27(33.3)	54(66.7)	4.070	0.044
	有	23	13(56.5)	10(43.5)		

2.3 MRPS5 表达水平与 ccRCC 患者生存状况的相关性分析

采用 *Kaplan-Meier* 法对 104 例 ccRCC 患者的生存状况进行分析,结果显示:MRPS5 高表达组平均 OS 为 114.437个月,95% *CI*(109.978,118.897);低表达组平均 OS 为 105.518 个月,95% *CI*(93.946,117.090);MRPS5 高表达组平均 DFS 为 113.563 个月,95% *CI*(108.352,118.773),低表达组平均 DFS 为 104.609 个月,95% *CI*(92.393,116.825)。采用 *Log-rank* 检验比较不同患者生存状况的差异,结果显示,MRPS5 高表达组的 OS 与低表达组存在显著差异($P=0.022$);MRPS5 高表达组的 DFS 与低表达组亦存在显著差异($P=0.028$)。因此,初步推断 MRPS5 高表达组患者生存状况优于低表达组(图 2)。

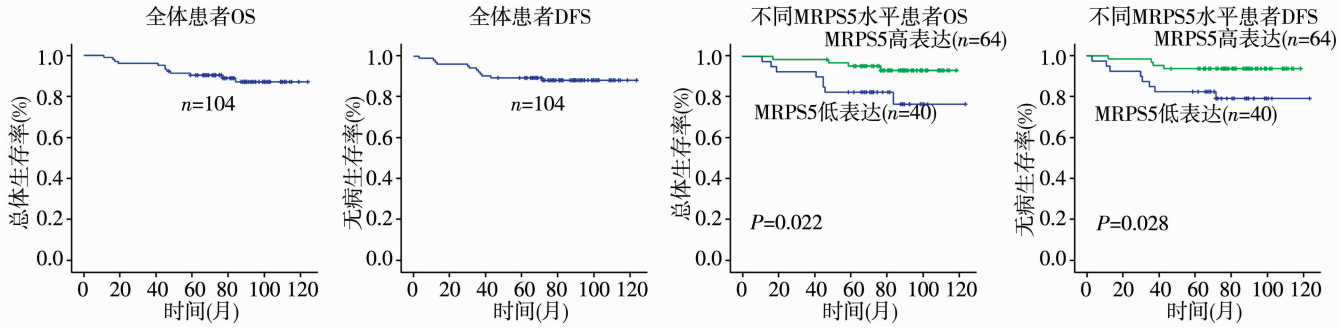


图 2 *Kaplan-Meier* 法描绘不同 MRPS5 水平患者的 OS 及 DFS 曲线

2.4 单因素及多因素 *Cox* 回归分析

单因素 *Cox* 回归分析发现,ccRCC 患者 OS 和 DFS 均与肿瘤大小、T 分期、N 分期、TNM 临床分期、Fuhrman 分级、肿瘤坏死及 MRPS5 表达水平等多种因素相关($P<0.05$),见表 2。进一步进行多因素 *Cox* 回归分析发现,患者 OS 和 DFS 均与 N 分期、Fuhrman 分级、MRPS5 表达水平因素相关($P<0.05$),见表 3。N 分期为 N1(即有淋巴结侵犯)、Fuhrman 分级越高及 MRPS5 表达水平越低的患者预后更差,MRPS5 低表达是影响患者 OS 及 DFS 的独立危险因素。

表 2 单因素 *Cox* 回归分析

临床参数	OS		DFS	
	RR	*P*	*RR*	*P*
性别(女/男)	1.101	0.875	1.087	0.891
年龄(>55 岁/≤55 岁)	3.682	0.051	3.707	0.050
肿瘤位置(右/左)	0.676	0.504	0.695	0.535
肿瘤大小(>4 cm/≤4 cm)	15.912	0.008	15.910	0.008
T 分期(T3~T4/T1~T2)	15.943	0.000	16.099	0.000
N 分期(N1/N0)	34.686	0.000	44.481	0.000
TNM 临床分期(Ⅲ~Ⅳ/Ⅰ~Ⅱ)	26.475	0.000	27.349	0.000
Fuhrman 分级(Ⅲ~Ⅳ/Ⅰ~Ⅱ)	81.661	0.000	76.624	0.000
肿瘤坏死(有/无)	5.879	0.003	5.934	0.002
MRPS5(高表达/低表达)	0.269	0.033	0.283	0.040

表 3 多因素 *Cox* 回归分析

临床参数	OS		DFS	
	RR	*P*	*RR*	*P*
N 分期(N1/N0)	7.109	0.005	10.087	0.003
Fuhrman 分级(Ⅲ~Ⅳ/Ⅰ~Ⅱ)	47.421	0.000	41.142	0.001
MRPS5(高表达/低表达)	0.249	0.034	0.260	0.045

3 讨论

线粒体核糖体蛋白是线粒体核糖体必不可缺少的组成部分,参与线粒体电子传递链上部分蛋白的翻译,其结构或功能异常会引起线粒体氧化磷酸化效率降低,导致不同程度的能量代谢障碍,有些甚至会使线粒体不能维持基本的能量代谢而引起致死性疾病[13]。越来越多的证据表明线粒体核糖体蛋白在细胞凋亡信号转导、机体抗衰老和细胞增殖调控方面发挥着重要作用[14-15]。

MRPS5 是线粒体核糖体 28S 小亚基的结构蛋白,参与线粒体能量代谢功能的调节,与多种肿瘤的发生发展密切相关。早期研究发现,其通过线粒体能量代谢障碍的途径调控线虫和小鼠寿命的同时可以调控肿瘤的生长,是一种长寿相关蛋白[16]。随后也证实了其他长寿调控基因如 Sir2、lin2、dct2、nnt-1 等与肿瘤的发生发展密切相关[17-19]。Wei 等[9]的研究发现,MRPS5 在肝癌中可以通过代谢重编程的方式来调控肿瘤干细胞的生长,其过表达可引起肿瘤细胞恶性转化,导致预后不良。刘启梁等[11]的研究发现,MRPS5 也可以调节膀胱癌细胞增殖能力,影响其干细胞干性特征,其过表达同样提示预后不良。但 Lee 等[10]发现,在甲状腺乳头状癌中,MRPS5 在癌组织中呈低表达,在癌旁组织中呈高表达,低表达组的颈部淋巴结侵犯的风险明显高于高表达组,可以作为淋巴结侵犯的预测因子。与 Lee 等[10]的研究结果类似的是,本研究发现 ccRCC 癌组织 MRPS5 表达明显低于癌旁正常组织,其在癌组织中表达水平与肿瘤 T 分期和肿瘤坏死这两种临床

病理参数具有明显相关性,且不同表达水平所对应的临床预后明显不同,从生存曲线可以看出低表达组的OS和DFS均明显短于高表达组。

此外,单因素回归分析表明肿瘤大小、T分期、N分期、TNM临床分期、Fuhrman分级、肿瘤坏死及MRPS5表达水平等是影响患者生存状况的因素;多因素回归分析显示,除了MRPS5低表达外,N分期和高Fuhrman分级也是影响患者预后的独立危险因素。张乾等[20]报道指出,发生淋巴结转移的肾癌患者即使行外科手术治疗,术后复发率也会显著增高。众所周知,Fuhrman分级是肾癌最常用的组织学分级,低级别(即Ⅰ~Ⅱ级)的患者往往预后更好,行保留肾单位的手术安全性更佳。Chen等[21]的研究发现,Fuhrman Ⅲ~Ⅳ级是肾癌患者5年复发的独立预测因素。Mir等[22]的回顾性研究认为,临床医生在决定早期肾癌是否行保留肾单位的部分切除术时,Fuhrman分级是一个重要的参考因素,对最终的决策具有指导意义。所以,发生淋巴结侵犯、Fuhrman分级越高或MRPS5表达水平越低往往提示患者预后不良。

综上所述,MRPS5在肿瘤的发生发展中具有重要意义。本研究初步证实了在ccRCC中MRPS5的表达水平与多种临床病理参数相关,不同表达组间的预后差异显著,低表达的患者预后明显不良,MRPS5低表达是影响患者预后的独立危险因素,有望成为判断ccRCC预后的生物标志及研发治疗药物的新靶点。然而目前其在ccRCC中发挥作用的分子机制尚不清楚,这需要后续进一步研究探讨。

[参考文献]

[1] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115 - 132. doi: 10.3322/caac.21338.

[2] 张群会,何旭革,刘宗林. 非阻断肾动脉腹腔镜肾部分切除术治疗T1~T2期肾癌[J]. 局解手术学杂志, 2017, 26(1): 33 - 36. doi: 10.11659/jjssx.08E016021.

[3] Znaor A, Lortet-Tieulent J, Laversanne M, et al. International variations and trends in renal cell carcinoma incidence and mortality[J]. Eur Urol, 2015, 67(3): 519 - 530. doi: 10.1016/j.eururo.2014.10.002.

[4] Scelo G, Hofmann JN, Banks RE, et al. International cancer seminars: a focus on kidney cancer[J]. Ann Oncol, 2016, 27(8): 1382 - 1385. doi: 10.1093/annonc/mdw186.

[5] Gu T, Zhao X. Integrating multi-platform genomic datasets for kidney renal clear cell carcinoma subtyping using stacked denoising autoencoders[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 1 - 11. doi: 10.1038/s41598 - 019 - 53048 - x.

[6] Wolff I, May M, Hoschke B, et al. Do we need new high-risk criteria for surgically treated renal cancer patients to improve the outcome of future clinical trials in the adjuvant setting? Results of a comprehensive analysis based on the multicenter CORONA database[J]. Eur J Surg Oncol, 2016, 42(5): 744 - 750. doi: 10.1016/j.ejso.2016.01.009.

[7] Kim H, Komiyama T, Inomoto C, et al. Mutations in the mitochondrial ND1 gene are associated with postoperative prognosis of localized renal cell carcinoma[J]. Int J Mol Sci, 2016, 17(12): 2049. doi: 10.3390/ijms17122049.

[8] De Silva D, Tu YT, Amunts A, et al. Mitochondrial ribosome assembly in health and disease[J]. Cell Cycle, 2015, 14(14): 2226 - 2250. doi: 10.1080/15384101.2015.1053672.

[9] Wei Z, Jia J, Heng G, et al. SIRT1/MRPS5 axis enhances the metabolic flexibility of liver cancer stem cells[J]. Hepatology, 2019, 70(4): 1197 - 1213. doi: 10.1002/hep.30622.

[10] Lee J, Seol MY, Jeong S, et al. A metabolic phenotype based on mitochondrial ribosomal protein expression as a predictor of lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma[J]. Medicine(Baltimore), 2015, 94(2): e380. doi: 10.1097/MD.0000000000000380.

[11] 刘启梁,刘丽梅,刘春刚,等. MRPS5对膀胱癌细胞增殖能力及干性特征的影响[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(6): 558 - 562. doi: 10.16016/j.1000 - 5404.201409127.

[12] 张运伟,周文生,王 畏. 后腹腔镜下保留肾单位手术在早期肾癌的临床应用[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(10): 1594 - 1597. doi: 10.3969/j.issn.1672 - 4992.2017.10.021.

[13] 杨 斌,郝 飞. 线粒体核糖体蛋白与线粒体疾病[J]. 中国优生与遗传杂志, 2005, 13(7): 1 - 3. doi: 10.3969/j.issn.1006 - 9534.2005.07.001.

[14] Kim HJ, Maiti P, Barrientos A. Mitochondrial ribosomes in cancer[J]. Semin Cancer Biol, 2017, 47: 67 - 81. doi: 10.1016/j.semcancer.2017.04.004.

[15] Houtkooper RH, Mouchiroud L, Ryu D, et al. Mitonuclear protein imbalance as a conserved longevity mechanism[J]. Nature, 2013, 497(7450): 451 - 457. doi: 10.1038/nature12188.

[16] Pinkston JM, Garigan D, Hansen M, et al. Mutations that increase the life span of C. elegans inhibit tumor growth[J]. Science, 2006, 313(5789): 971 - 975. doi: 10.1126/science.1121908.

[17] Deng CX. SIRT1, is it a tumor promoter or tumor suppressor?[J]. Int J Biol Sci, 2009, 5(2): 147 - 152. doi: 10.7150/ijbs.5.147.

[18] Rahman S, Islam R. Mammalian Sirt1: insights on its biological functions[J]. Cell Commun Signal, 2011, 9(1): 11. doi: 10.1038/nature12188.

[19] Pinkston-Gosse J, Kenyon C. DAF-16/FOXO targets genes that regulate tumor growth in caenorhabditis elegans[J]. Nat Genet, 2007, 39(11): 1403 - 1409. doi: 10.1038/ng.2007.1.

[20] 张 乾,李志超,陈 伟,等. 增强CT在肾癌术前临床分期中的应用价值[J]. 局解手术学杂志, 2017, 26(9): 656 - 659. doi: 10.11659/jjssx.04E017027.

[21] Chen SH, Wu YP, Li XD, et al. RENAL Nephrometry score: a preoperative risk factor predicting the fuhrman grade of clear-cell renal carcinoma[J]. J Cancer, 2017, 8(18): 3725 - 3732. doi: 10.7150/jca.21189.

[22] Mir MC, Derweesh I, Porpiglia F, et al. Partial nephrectomy versus radical nephrectomy for clinical T1b and T2 renal tumors: a systematic review and meta-analysis of comparative studies[J]. Eur Urol, 2017, 71(4): 606 - 617. doi: 10.1016/j.eururo.2016.08.060.

(编辑:杨 颖)