

· 临床研究 ·

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2020.10.012

蛋白酶体激活亚基3在胃癌组织中的表达及其临床意义

郭永东,董晓平,靳晶,贺宇彤(河北医科大学第四医院 肿瘤研究所,河北 石家庄 050035)

[摘要] **目的:**探讨蛋白酶体激活亚基3(proteasome activator complex subunit 3, PSME3)在胃癌(gastric cancer, GC)组织中的表达及其与患者预后的相关性,分析其在GC发生发展中的作用及其机制。**方法:**利用TCGA和UALCAN等数据库资料分析PSME3基因在GC组织中的表达。用qPCR法验证2017年1月至2018年12月河北医科大学第四医院手术切除的40例GC患者的癌及癌旁组织中PSME3的表达。用ROC曲线和Kaplan-Meier plotter分析数据库中数据PSME3在GC诊断和预后预测中的价值,进一步分析PSME3主要参与的生物过程和所涉及的信号通路。**结果:**PSME3在GC组织中的表达水平显著高于癌旁组织,且与GC患者的肿瘤分期、病理亚型、淋巴结转移状态和是否感染幽门螺旋杆菌显著相关(均 $P<0.01$)。qPCR验证性检测课题组收集的GC组织标本中PSME3同样呈高水平表达($P<0.01$)。PSME3区分GC患者和正常人群的AUC值为0.808,PSME3低表达组GC患者的总生存期、首次进展生存期和进展后生存期均长于PSME3低表达组的GC患者(均 $P<0.01$)。PSME3主要通过调控细胞周期以及mTORC1、PI3K/AKT/mTOR和TGF- β 信号通路等而在GC的发生发展中发挥致癌基因的作用。**结论:**PSME3在GC组织中显著高表达,且与GC患者的不良预后显著相关,在GC的发生发展中发挥致癌基因的作用。

[关键词] 蛋白酶体激活亚基3;胃癌;预后;生物信息学

[中图分类号] R735.2; R730.7 [文献标识码] A [文章编号] 1007-385X(2020)10-1144-08

Expression of PSME3 in gastric cancer tissues and its clinical significance

GUO Yongdong, DONG Xiaoping, JIN Jing, HE Yutong (Cancer Institute, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

[Abstract] **Objective:** To explore the expression of PSME3 (proteasome activator complex subunit 3) in gastric cancer (GC) tissues and its correlation with the prognosis of GC patients, and to further analyze its effect and mechanism in the occurrence and development of GC. **Methods:** The expression level of PSME3 gene in GC tissues was analyzed with TCGA and UALCAN database. qPCR was used to verify the expression of PSME3 in GC tissues and corresponding adjacent normal tissues that resected from 40 GC patients who were surgically treated in the Fourth Hospital of Hebei Medical University from January 2017 to December 2018. ROC curve and Kaplan-Meier plotter method were used to analyze the value of PSME3 mainly in diagnosing and predicting the prognosis of GC patients. The biological processes and pathways that PSME3 involved in were further analyzed. **Results:** The expression level of PSME3 in GC tissues was significantly higher than that in normal tissues, and its high expression was significantly correlated with the tumor stage, pathological subtype, status of lymph node metastasis and Helicobacter pylori infection in GC patients (all $P<0.01$). PSME3 was also highly expressed in GC tissue samples collected by the qPCR confirmatory detection group ($P<0.01$). PSME3 could distinguish gastric cancer patients from normal people with an AUC value of 0.808. The overall survival time, the first progression survival time and post progression survival time of the GC patients with low PSME3 expression were longer than those in the patients with high PSME3 expression (all $P<0.01$). Mechanism research found that PSME3 mainly played an oncogenic role of the development of GC by regulating cell cycle, mTORC1 signaling pathway, PI3K/AKT/mTOR signaling pathway and TGF- β signaling pathway etc. **Conclusion:** PSME3 is highly expressed in GC tissues, and it is significantly related to the poor prognosis of GC patients. It plays an oncogenic role in the occurrence and development of GC.

[Key words] proteasome activator complex subunit 3 (PSME3); gastric cancer; prognosis; bioinformatics

[Chin J Cancer Biother, 2020, 27(10): 1144-1151. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2020.10.012]

胃癌(gastric cancer, GC)是全球范围内发病率和病死率分别高居第4和第2位的恶性肿瘤^[1-2]。中国GC的发病率和病死率居高不下,严重影响人民的身心健康^[3-4]。GC的发生发展是由多种因素综合影响的,主要有细胞周期紊乱、幽门螺旋杆菌感染以及炎症等因素等^[5-7]。尽管近年来GC的诊疗技术有了很大的提高,但GC患

者疗效及预后仍较差,5年生存率低于28%^[8-9],因此寻

[作者简介] 郭永东(1993-),男,硕士,主要从事肿瘤流行病学及肿瘤的基础与临床研究,E-mail: 1261672171@qq.com

[通信作者] 贺宇彤(HE Yutong, corresponding author),博士,主任医师、教授,博士生导师,主要从事肿瘤流行病学及肿瘤的基础与临床研究,E-mail: hytong69@yahoo.com

找特异性的生物标志物对于GC的诊疗及预后判断具有重要的意义。蛋白酶体激活亚基3(proteasome activator complex subunit 3, PSME3)是11S家族的一员,可调节哺乳动物细胞中的蛋白质降解^[10-11]。许多研究表明,PSME3与多种生物学行为相关,如参与调控细胞周期、抑制肿瘤细胞的凋亡等^[12];PSME3在人乳腺癌、胰腺癌、皮肤黑色素瘤和口腔鳞状细胞癌组织中高表达,且与患者的不良预后明显相关^[13-18]。然而,目前鲜有PSME3在GC中的相关研究报道。本研究通过公共数据库中资料验证分析了PSME3在GC中的表达及其与GC患者的总生存期(overall survival, OS)、首次进展总生存期(first progression survival, FPS)、进展后总生存期(post progression survival, PPS)的相关性,并探讨PSME3在GC发生发展中的作用,旨在为GC的诊疗和预后判断提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 GC患者的基因表达谱及预后数据的获取

本次研究所用到的GC患者的基因表达谱及预后数据主要来自于肿瘤基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库中的GC队列(STAD)数据(包括408例肿瘤组织和36例正常组织)。Limma包^[19]用于芯片数据的标准化处理。

1.2 数据库中PSME3基因在GC组织及正常组织中表达差异的分析

UALCAN(<http://ualcan.path.uab.edu>)^[20]是一个TCGA数据库分析和挖掘的网站;本次研究利用UALCAN数据库分析PSME3基因在GC组织和正常组织中的表达水平以及PSME3基因在不同临床病理特征GC患者组织中的表达水平。从美国国立生物信息中心GEO数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/>)下载得到GSE54129和GSE13911数据集。R软件用于芯片数据的处理以及癌组织和正常组织中的差异性计算。利用GEPIA数据库进一步分析PSME3基因在GC组织中的表达水平。

1.3 临床组织标本及主要试剂

收集2017年1月至2018年12月河北医科大学第四医院手术切除的40例GC患者的癌及癌旁组织标本,经病理学确诊为GC。所有患者手术前未给予任何放化疗处理,术前均告知并签署知情同意书。

逆转录试剂盒以及qPCR试剂盒均购自美国Promega公司,TRIzol试剂购自北京索莱宝科技有限公司,胎牛血清购自美国BI公司,RPMI 1640培养液购自美国Gibco公司。qPCR引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。

1.4 qPCR检测课题组收集的GC组织中PSME3的

表达水平

按TRIzol试剂说明书提供的操作流程,采用苯酚-氯仿抽提法于冰盒上提取胃癌及癌旁组织中总RNA。用紫外分光光度计检测组织中总RNA的浓度和纯度,并进行琼脂糖凝胶电泳以评估RNA的完整性。将总RNA逆转录成cDNA,再以cDNA为模板进行qPCR检测。PCR引物序列:PSME3 F为5'-CCAGACCTAAGCTGCCTTCT-3', R为5'-GATAGCAGCCTCTACTGGCA-3'; GAPDH F为5'-CCACCCATGGCAAATTCC-3', R为5'-GATGGGATTTCAT TGATGACA-3'。PCR反应条件:95℃变性5 s,60℃退火30 s,72℃延伸30 s,共40个循环。以每个荧光信号达到阈值时经历的循环次数作为Ct值,以GAPDH作为PSME3的内参, $\Delta Ct=Ct(PSME3)-Ct(GAPDH)$,PSME3的相对表达水平以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 表示。

1.5 PSME3对GC诊断的能力和评估预后的价值

用受试者操作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析PSME3基因区别GC患者与健康个体的敏感性和特异性。ROC曲线是由pROC包^[21]所绘制。Kaplan-Meier Plotter(<http://kmplot.com/>)是一个在线数据库,包含微阵列基因表达数据和从美国国立生物技术信息中心基因表达数据库(Gene Expression Omnibus, GEO)和TCGA数据库提取的生存信息,其中包含1 065例GC患者的基因表达数据和生存数据^[22]。为研究PSME3基因的潜在预后价值,用Kaplan-Meier plotter数据库评估了PSME3的表达水平与GC患者的OS、FPS和PPS之间的相关性,以及PSME3与具有不同临床病理特征的GC患者的OS、FPS和PPS之间的相关性,例如性别、人类表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)的状态、劳伦分类(Lauren classification)、分化程度和接受不同治疗类型的GC患者。

1.6 蛋白互作网络的建立以及基因本体论(GO)与京都基因和基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

用于检索相互作用基因的搜索工具(The Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes, STRING)数据库进行PSME3蛋白互作网络的构建,之后导入Cytoscape软件进行网络图的美化。对所获得与PSME3相互作用的基因由R包clusterprofile^[23]进行GO和KEGG通路分析。GO分析包括生物过程(biological process, BP)、分子功能(molecular function, MF)和细胞成分(cellular component, CC)3个部分。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

1.7 PSME3在GC中的基因探针富集分析(gene set enrichment analysis, GSEA)

用GSEA分析PSME3基因在GC发生发展中的

潜在作用机制。从TCGA数据库下载整理获得408例GC患者的PSME3 mRNA表达数据,利用Spearman相关批量分析PSME3与19 724个mRNA表达量之间的相关性,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义,并利用GSEA注释PSME3在GC中所发挥的作用。

GSEA V3.0(<http://software.broadinstitute.org/gsea/msigdb/index.jsp>)从分子签名数据库(MSigDB)获得基因集(h.all.v6.2.entrez.gmt)和clusterprofiler包^[23-24]进行分析及结果的可视化。 $P < 0.05$ 和错误发现率(false discovery rate, FDR) < 0.05 具有统计学意义。

1.8 统计学处理

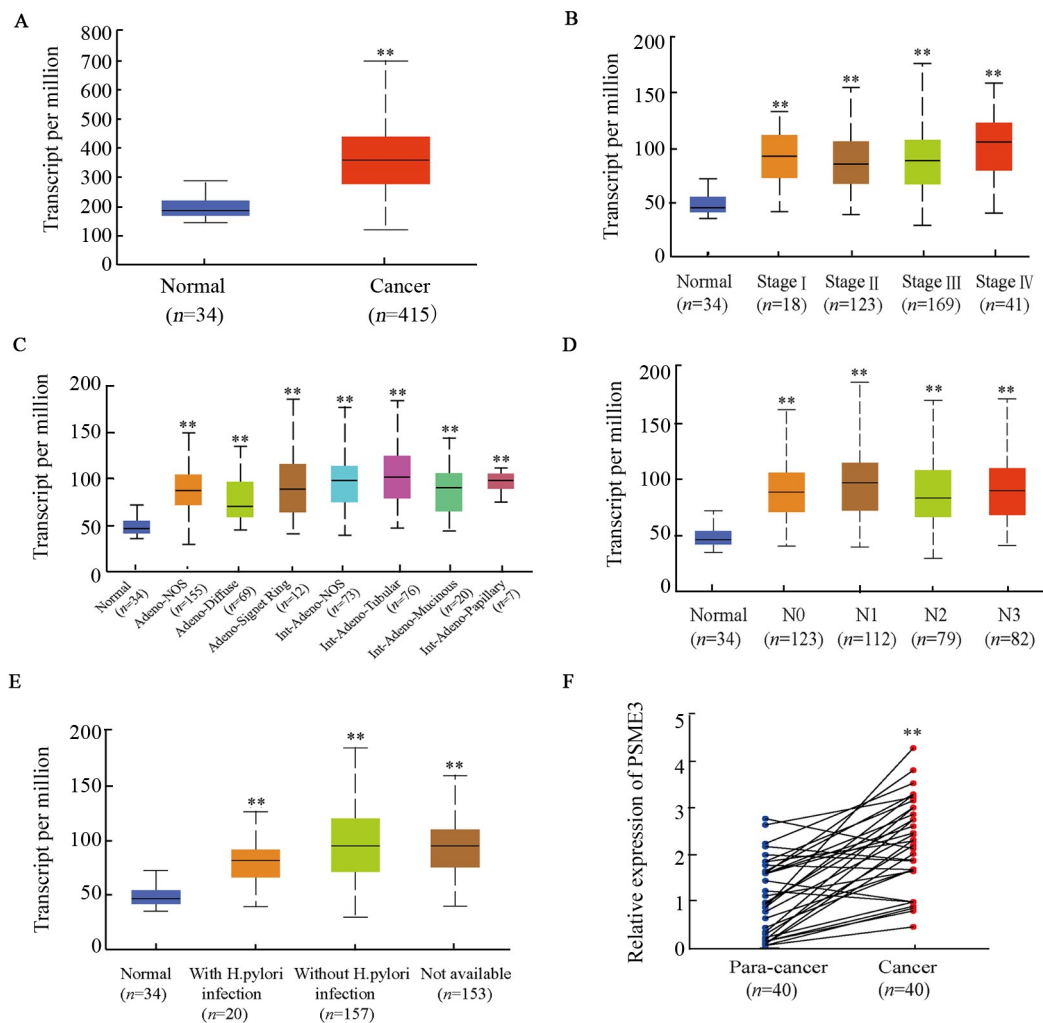
研究中所用到的统计软件主要包括R(3.6.1)、GraphPad 6.0.1、SPSS(21.0)和EXCEL(2016)。PSME3

基因在GC组织及对应癌旁组织中的表达差异分析主要用配对 t 检验,其表达水平与GC患者的预后相关性分析利用Cox回归统计学方法。以 $P < 0.05$ 或 $P < 0.01$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PSME3基因在GC组织中的表达及其与患者临床病理特征的关系

通过TCGA数据库中的大样本GC数据发现,PSME3在GC组织中的表达水平显著高于正常组织(图1A),其表达水平与肿瘤分期(图1B)、病理亚型(图1C)、淋巴结转移状态(图1D)和是否感染幽门螺旋杆菌(图1E)显著相关。



** $P < 0.01$ vs Normal tissues or Para-cancer tissues

A: Expression of PSME3 in GC and Normal tissues; B: Expression of PSME3 in GC patients with different tumor stages; C: Expression of PSME3 in GC patients with different pathological types; D: PSME3 expression in GC patients with different lymph node metastasis degree; E: Helicobacter pylori infection status; F: Expression of PSME3 in 40 GC tissues. N0: No regional lymph node metastasis; N1: 1-3 axillary lymph node metastasized; N2: 4-9 axillary lymph node metastasized; N3: ≥ 10 axillary lymph node metastasized; NS: No statistical significance

图1 PSME3基因在GC组织中的表达及其与患者临床病理特征的关系

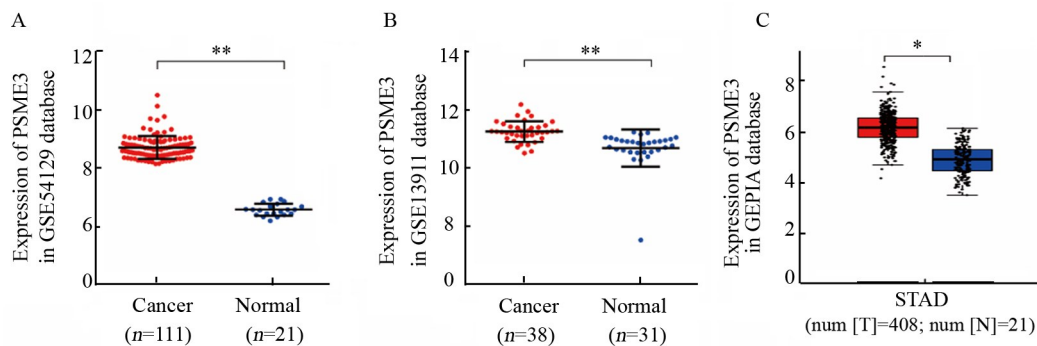
Fig.1 Expression of PSME3 gene in GC tissues and its relationship with clinicopathological characteristics of patients

qPCR 法检测结果显示, PSME3 基因在 40 例 GC 组织中的表达水平显著高于癌旁组织($t=6.512$, $P<0.01$; 图 1F), 其表达水平与 GC 患者肿瘤大小和

TNM 分期显著相关(表 1)。进一步在 GSE54129、GSE13911 和 GEPIA 数据库中分析验证发现, PSME3 在 GC 组织中的表达水平显著高于癌旁组织(图 2)。

表 1 PSME3 的表达水平与 40 例 GC 患者的临床病理特征的相关性

Clinicopathological feature	N	PSME3 expression (n)		χ^2	P
		Low	High		
Age (t/a)					
<65	22	6	16	0.609	0.509
≥65	18	7	11		
Gender					
Male	29	16	13	1.129	0.480
Female	11	4	7		
Tumor size (d/cm)					
<5.0	24	15	9	5.414	0.027
≥5.0	16	4	12		
Differentiation					
Well or moderate	12	5	7	0.077	0.999
Poor	28	13	15		
TNM stage					
I+II	19	10	9	4.945	0.046
III+IV	21	4	17		
Distant metastasis					
No	17	9	8	1.319	0.337
Yes	23	8	15		



* $P<0.05$, ** $P<0.01$

A: The expression level of PSME3 in GC tissues and normal tissues in the GSE54129 dataset; B: The expression level of PSME3 in GC tissues and normal tissues in the GSE13911 dataset; C: The expression level of PSME3 in the GEPIA database

图 2 基于 GEO 和 GEPIA 数据库分析 PSME3 基因在 GC 组织和对应癌旁非肿瘤组织中的表达水平

Fig.2 Expression level of PSME3 gene in GC tissues and non-tumor tissues based on GEO and GEPIA databases

2.2 PSME3 在 GC 诊断及预后中的作用

为了分析 PSME3 在诊断 GC 患者的灵敏度和特异度, 来自于 TCGA 数据库的 GC 队列数据绘制 ROC 曲线, 结果得到 $AUC=0.808$, 显示 PSME3 基因对于诊断 GC 具有良好的灵敏度和特异度。同时利用 Kaplan-Meier Plotter 数据库进行生存预后的分析结果(图 3)表明, PSME3 低表达组 GC 患者的 OS ($HR=1.63$, $P<0.01$)、FPS ($HR=1.65$, $P<0.01$) 以及 PPS

($HR=1.83$, $P<0.01$) 显著长于 PSME3 高表达组的 GC 患者。

2.3 PSME3 表达水平与不同临床病理特征 GC 患者预后的相关性分析

分析 PSME3 的表达水平与具有不同病理特征 GC 患者预后的相关性结果显示, 在不论性别、HER2 阴性和阳性、低分化及高分化、肠型及混合型 GC、5 氟基佐剂及其他辅助治疗的 GC 患者中, PSME3 低表

达组GC患者的OS及FPS均明显长于PSME3高表达组GC患者;女性、HER2阴性和阳性、低分化、肠型及弥散型和混合型GC患者中,PSME3高表达组GC患

者的PPS明显短于PSME3低表达组GC患者(图4)。结果表明,PSME3基因在预测GC患者的预后方面具有重要的临床意义。

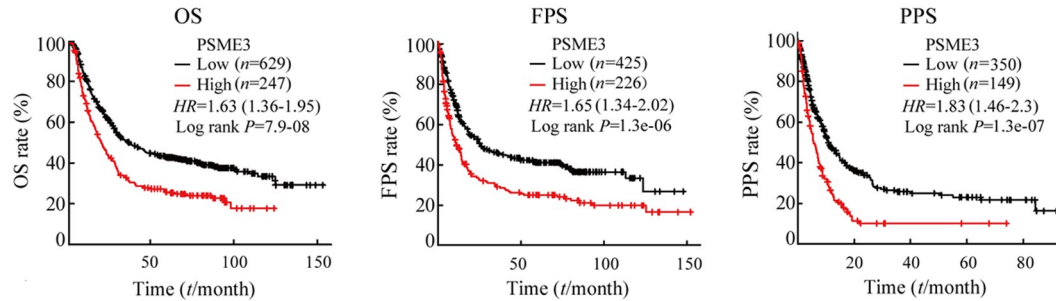


图3 PSME3的ROC曲线及其表达水平与GC患者的OS、FPS和PPS的相关性

Fig.3 The ROC curve of PSME3 and the correlation between its expression level and OS, FPS and PPS of GC patients

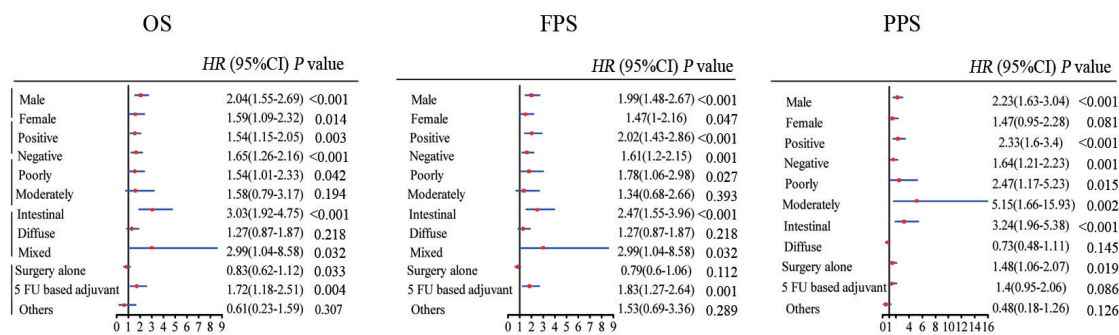


图4 PSME3的表达水平与不同临床病理特征GC患者预后相关性的森林图

Fig.4 Correlation between the expression level of PSME3 and the prognosis of GC patients with different clinicopathological features

2.4 PSME3基因的蛋白互作网络和富集分析

通过STRING数据库分析了PSME3的蛋白互作网络,结果见图5。经GO和KEGG富集分析结果发现,PSME3及其主要相互作用基因主要参与的生物学过程包括调控细胞氨基酸的代谢过程、细胞周期的调控、Wnt信号通路、NIK/NF-κB信号通路和细胞对氧水平的反应等(图6A);所参与的细胞成分主要是蛋白酶体复合体、内肽酶复合物、蛋白酶体辅助复合体和囊泡腔等(图6B);所发生的的分子功能主要是内肽酶活性、脂多糖结合以及蛋白酶体激活ATP酶活性等(图6C)。KEGG分析发现,PSME3主要参与蛋白酶体以及抗原的处理和提呈(图6D)。

2.5 PSME3在GC中的GSEA分析

从TCGA数据库中下载获得的GC表达数据中批量分析PSME3与19 724个基因表达之间的相关性(以P<0.05为标准),最终获得12 005个基因的表达水平与PSME3的表达水平具有相关性,表达最相关的前十个基因的相关性如图7A所示。GSEA分析结果(表2、图7B)显示,PSME3在GC中主要通过激活

编码E2F转录因子的细胞周期相关靶标、细胞分裂周期G2/M检查点所涉及的基因、对有丝分裂纺锤体组装很重要的基因、mTORC1信号通路、通过激活PI3K/AKT/mTOR信号通路和TGF-β信号通路等。

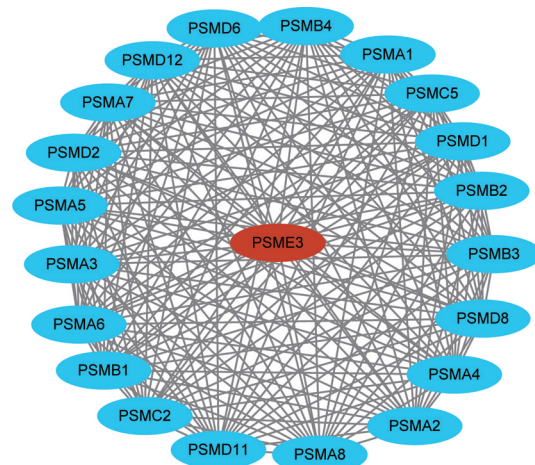
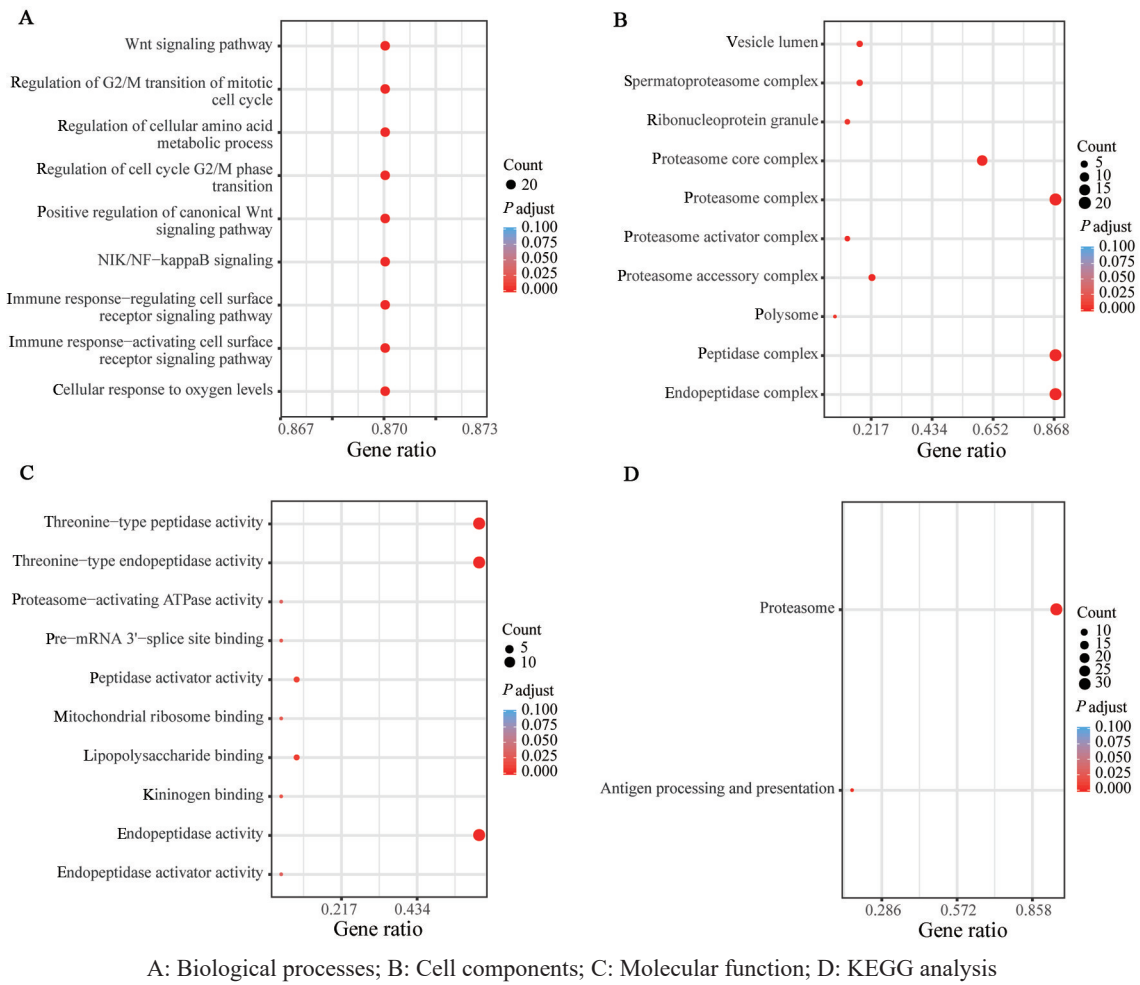


图5 PSME3基因的蛋白互作网络分析

Fig.5 Protein-protein interaction network analysis of PSME3 gene



A: Biological processes; B: Cell components; C: Molecular function; D: KEGG analysis

图6 PSME3基因的GO和KEGG富集分析

Fig.6 Enrichment analysis of GO and KEGG of PSME3 gene

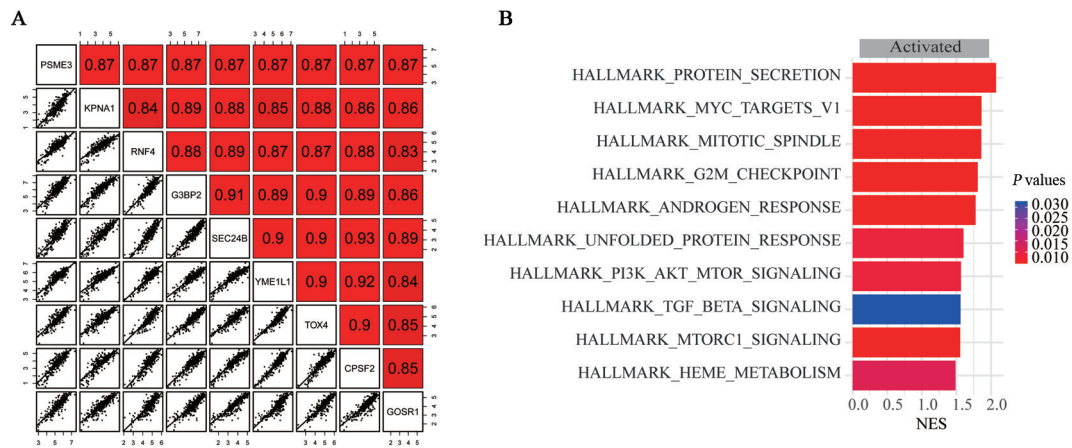


图7 PSME3在GC中表达最相关的基因(A)及在GC中的GSEA分析(B)

Fig.7 The most relevant genes (A) with PSME3 in GC and GSEA analysis (B)

3 讨论

GC是一种高病死率的消化道恶性肿瘤,中国是GC的高发国家,其发病率和病死率的居高不下以及预后差,造成严重的社会负担^[3]。近年来,由于内镜检查的普及和治疗手段的提高,GC患者的预后有一定的改善,但是其5年OS率仍然较低。多项研究发

现,PSME3在多种肿瘤组织中的表达显著上调,发挥着致癌基因的作用^[14, 18]。先前的研究^[18]报道,PSME3在口腔鳞状细胞癌组织中表达水平明显高于正常组织,且PSME3的表达水平升高与口腔鳞状细胞癌患者的预后不良显著相关。ROESSLER等^[25]研究发现,PSME3在大肠癌组织中过表达,且PSME3具有较强的区分大肠癌患者和健康个体的能力,被认为

是大肠癌的新型肿瘤标志物。最近有几项研究报道 PSME3 在乳腺癌组织中的表达水平明显高于非癌组织, 同时 PSME3 表达水平低的乳腺癌患者的预后较 PSME3 表达水平高的乳腺癌患者良好^[13-14]。同样,

PSME3 在胰腺癌组织和细胞系中的 mRNA 和蛋白水平均显著上调^[12], 同时, 胰腺癌患者中 PSME3 高表达与肿瘤大小和不良预后显著相关, 可以作为胰腺癌的新治疗靶点^[16]。

表2 PSME3在GC中的GSEA分析
Tab.2 GSEA analysis of PSME3 in GC

Description	NES	P
HALLMARK_ANDROGEN_RESPONSE	1.777492	0.005558
HALLMARK_E2F_TARGETS	1.834357	0.005558
HALLMARK_G2M_CHECKPOINT	1.807367	0.005558
HALLMARK_MITOTIC_SPINDLE	1.859174	0.005558
HALLMARK_MTORC1_SIGNALING	1.554582	0.005558
HALLMARK_MYC_TARGETS_V1	1.862361	0.005558
HALLMARK_PROTEIN_SECRETION	2.072465	0.005558
HALLMARK_PI3K_AKT_MTOR_SIGNALING	1.566359	0.008646
HALLMARK_UNFOLDED_PROTEIN_RESPONSE	1.602321	0.008646
HALLMARK_HEME_METABOLISM	1.487263	0.011673
HALLMARK_TGF_BETA_SIGNALING	1.559952	0.031994

NES: Normalized enrichment score

到目前为止鲜有 PSME3 在 GC 中的研究报道, 本研究首次利用公共数据库的大样本及临床样本验证的方式分析发现, PSME3 在 GC 组织中显著高表达, 且与 GC 患者的不同肿瘤分期、病理亚型、淋巴结转移状态和是否幽门螺旋杆菌感染相关。ROC 分析表明, PSME3 在区分 GC 患者与健康个体方面具有较高的诊断能力, 且 PSME3 高表达的 GC 患者的 OS、FPS 和 PPS 均显著短于 PSME3 低表达的患者。

前期有研究^[15]表明, PSME3 通过调控肿瘤细胞的细胞周期而在恶性肿瘤的发生发展中发挥着重要的作用。而本研究通过生物信息学手段进行机制分析发现, PSME3 主要通过调控细胞周期、mTORC1 信号通路、PI3K/AKT/mTOR 信号通路和 TGF- β 信号通路等而在 GC 的发生发展中发挥致癌基因的作用。同时本研究将扩大收集临床样本利用 WB 和免疫组化分析其蛋白表达水平, 及在细胞层面进行进一步的机制研究, 验证本研究得出的结论。基于本研究的结果, 推测 PSME3 可能作为 GC 诊疗和预后评估方面的一个新型潜在的分子标志物。

[参考文献]

- 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. DOI:10.3322/caac.21492.
- SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. *CA Cancer J Clin*, 2019, 69(1): 7-34. DOI:10.3322/caac.21551.
- CAVATORTA O, SCIDA S, MIRAGLIA C, et al. Epidemiology of gastric cancer and risk factors[J]. *Acta Biomed*, 2018, 89(8-S): 82-87. DOI:10.23750/abm.v89i8-S.7966.
- CHEN W Q, ZHENG R S, BAADE P D, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2): 115-132. DOI: 10.3322/caac.21338.
- CAO L, CHEN Y, ZHANG M, et al. Identification of hub genes and potential molecular mechanisms in gastric cancer by integrated bioinformatics analysis[J/OL]. *Peer J*, 2018, 6: e5180[2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6033081/>. DOI: 10.7717/peerj.5180.
- TAN P, YEOH K G. Genetics and molecular pathogenesis of gastric adenocarcinoma[J/OL]. *Gastroenterology*, 2015, 149(5): 1153-1162. e3[2020-04-20]. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.05.059>; DOI: 10.1053/j.gastro.2015.05.059.
- SONG Y, LIU G, LIU S, et al. Helicobacter pylori upregulates TRPC6 via Wnt/ β -catenin signaling to promote gastric cancer migration and invasion[J/OL]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 5269-5279[2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6613196/>. DOI:10.2147/OTT.S201025.
- SARAGONI L. Upgrading the definition of early gastric cancer: better staging means more appropriate treatment[J/OL]. *Cancer Biol Med*, 2015, 12(4): 355-361[2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4706527/>. DOI:10.7497/j.issn.2095-3941.2015.0054.
- CHAN T H, QAMRA A, TAN K T, et al. ADAR-mediated RNA editing predicts progression and prognosis of gastric cancer[J/OL]. *Gastroenterology*, 2016, 151(4): 637-650. e10[2020-04-20]. [https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085\(16\)34715-1](https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0016-5085(16)34715-1). DOI: 10.1053/j.gastro.2016.06.043.
- PETERS J M, FRANKE W W, KLEINSCHMIDT J A. Distinct 19 S and 20 S subcomplexes of the 26 S proteasome and their distribution in the nucleus and the cytoplasm[J]. *J Biol Chem*, 1994, 269(10): 7709-7718.

- [11] MASSON P, ANDERSSON O, PETERSEN U M, et al. Identification and characterization of a *Drosophila* nuclear proteasome regulator. A homolog of human 11 S REGgamma (PA28gamma)[J]. *J Biol Chem*, 2001, 276(2): 1383-1390. DOI:10.1074/jbc.M007379200.
- [12] YU L Y, LI J J, LIANG X L, et al. PSME3 promotes TGFB1 secretion by pancreatic cancer cells to induce pancreatic stellate cell proliferation[J/OL]. *J Cancer*, 2019, 10(9): 2128-2138[2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6548159/>. DOI: 10.7150/jca.30235.
- [13] CHAI F, LIANG Y, BI J, et al. High expression of REGγ is associated with metastasis and poor prognosis of patients with breast cancer [J/OL]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2014, 7(11): 7834-7843[2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270549/>.
- [14] CHAI F, LIANG Y, BI J, et al. REGγ regulates ERα degradation via ubiquitin-proteasome pathway in breast cancer[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 456(1): 534-540. DOI: 10.1016/j.bbrc.2014.11.124.
- [15] YI Z Y, YANG D J, LIAO X L, et al. PSME3 induces epithelial-mesenchymal transition with inducing the expression of CSC markers and immunosuppression in breast cancer[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 358(2): 87-93. DOI:10.1016/j.yexcr.2017.05.017.
- [16] GUO J F, HAO J, JIANG H X, et al. Proteasome activator subunit 3 promotes pancreatic cancer growth via c-Myc-glycolysis signaling Axis[J]. *Cancer Lett*, 2017, 386: 161-167. DOI: 10.1016/j.canlet.2016.08.018.
- [17] WANG Q Q, PAN F Q, LI S Z, et al. The prognostic value of the proteasome activator subunit gene family in skin cutaneous melanoma[J/OL]. *J Cancer*, 2019, 10(10): 2205-2219[2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6584401/>. DOI: 10.7150/jca.30612.
- [18] LI J, FENG X D, SUN C K, et al. Associations between proteasomal activator PA28γ and outcome of oral squamous cell carcinoma: Evidence from cohort studies and functional analyses[J/OL]. *EBio-Medicine*, 2015, 2(8): 851-858[2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4563126/>. DOI:10.1016/j.ebiom.2015.07.004.
- [19] RITCHIE M E, PHIPSON B, WU D, et al. Limma powers differential expression analyses for RNA-sequencing and microarray studies [J/OL]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(7): e47[2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4402510/>. DOI: 10.1093/nar/gkv007.
- [20] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J/OL]. *Neoplasia*, 2017, 19(8): 649-658 [2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5516091/>. DOI:10.1016/j.neo.2017.05.002.
- [21] ROBIN X, TURCK N, HAINARD A, et al. pROC: an open-source package for R and S+ to analyze and compare ROC curves[J/OL]. *BMC Bioinformatics*, 2011, 12: 77[2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3068975/>. DOI: 10.1186/1471-2105-12-77.
- [22] SZÁSZ A M, LÁNCZKY A, NAGY Á, et al. Cross-validation of survival associated biomarkers in gastric cancer using transcriptomic data of 1,065 patients[J/OL]. *Oncotarget*, 2016, 7(31): 49322-49333 [2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5226511/>. DOI:10.18632/oncotarget.10337.
- [23] SUBRAMANIAN A, TAMAYO P, MOOTHA V K, et al. Gene set enrichment analysis: a knowledge-based approach for interpreting genome-wide expression profiles[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102(43): 15545-15550[2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1239896/>. DOI:10.1073/pnas.0506580102.
- [24] YU G C, WANG L G, HAN Y Y, et al. ClusterProfiler: an R package for comparing biological themes among gene clusters[J/OL]. *OMICS*, 2012, 16(5): 284-287[2020-04-20]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3339379/>. DOI:10.1089/omi.2011.0118.
- [25] ROESSLER M, ROLLINGER W, MANTOVANI-ENDL L, et al. Identification of PSME3 as a novel serum tumor marker for colorectal cancer by combining two-dimensional polyacrylamide gel electrophoresis with a strictly mass spectrometry-based approach for data analysis[J]. *Mol Cell Proteomics*, 2006, 5(11): 2092-2101. DOI:10.1074/mcp.M600118-MCP200.

[收稿日期] 2020-04-22

[修回日期] 2020-08-13

[本文编辑] 党瑞山