

• 论 著 •

TOS、SOD、GR 与雄激素受体表达相关性及对去势抵抗性前列腺癌的预测价值*

蒋梦雨¹, 安黎云¹, 李芳¹, 宋静静¹, 贾克然^{2△}

联勤保障部队第九八〇医院: 1. 检验科; 2. 基础医学实验中心, 河北石家庄 050000

摘要:目的 探讨总氧化态(TOS)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽还原酶(GR)与雄激素受体(AR)表达相关性以及对去势抵抗性前列腺癌(CRPC)的预测价值。方法 回顾性分析 2021 年 1 月至 2023 年 3 月该院收治的 382 例接受内分泌治疗前列腺癌患者的临床资料, 根据患者 1 年内是否进展为 CRPC 分为 CRPC 组 91 例、非 CRPC 组 291 例。比较两组临床资料, 以及比较两组治疗前后 TOS、SOD、GR 水平及 AR 表达。采用 Spearman 法分析 TOS、SOD、GR 与 AR 表达的相关性。偏相关性分析 CRPC 组 TOS、SOD、GR 与 AR 表达的关系。Logistic 回归分析治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 对 CRPC 发生的影响, 受试者工作特征(ROC)曲线分析治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 对 CRPC 的预测效能。结果 CRPC 组 Gleason 评分 ≥ 8 分、临床分期 T4 期占比高于非 CRPC 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组治疗 1 个月后、治疗 1 年后 TOS 及 AR 阳性表达占比高于治疗前, SOD、GR 低于治疗前, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。CRPC 组治疗 1 个月后、治疗 1 年后 TOS 水平及 AR 阳性表达占比高于非 CRPC 组, SOD、GR 低于非 CRPC 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。Spearman 相关性分析, CRPC 组治疗 1 个月后、治疗 1 年后 TOS 与 AR 表达呈正相关($P < 0.05$), SOD、GR 与 AR 表达呈负相关($P < 0.05$)。Logistic 回归分析显示, Gleason 评分 ≥ 8 分、临床分期 T4 期、治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 均与 CRPC 的发生相关($P < 0.05$), 发现校正了 Gleason 评分、临床分期后, 治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 仍是 CRPC 独立影响因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 联合预测 CRPC 的曲线下面积为 0.938(95%CI: 0.908~0.960), 高于各指标单独预测。结论 TOS、SOD、GR 与 AR 表达均具有一定相关性, 联合检测对 CRPC 具有一定预测价值, 其可作为临床预测 CRPC 的辅助指标, 并对患者后续临床决策具有一定指导价值。

关键词: 总氧化态; 超氧化物歧化酶; 谷胱甘肽还原酶; 雄激素受体; 去势抵抗性前列腺癌

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.001

中图法分类号: R737.25

文章编号: 1673-4130(2025)04-0385-07

文献标志码: A

The correlation between TOS, SOD, GR and androgen receptor expression and their predictive value for castration-resistant prostate cancer*

JIANG Mengyu¹, AN Liyun¹, LI Fang¹, SONG Jingjing¹, JIA Keran^{2△}

1. Department of Clinical Laboratory; 2. Center for Basic Medical Experiments, the 980th Hospital of PLA Joint Logistics Support Force, Shijiazhuang, Hebei 050000, China

Abstract: Objective To investigate the correlation between total oxidation state (TOS), superoxide dismutase (SOD), glutathione reductase (GR) and androgen receptor (AR) expression, as well as their predictive value for castration-resistant prostate cancer (CRPC). **Methods** A retrospective analysis was conducted on the clinical data of 382 patients with prostate cancer who received endocrine therapy in our hospital from January 2021 to March 2023. These patients were divided into a CRPC group (91 cases) and a non-CRPC group (291 cases) based on whether they progressed to CRPC within one year. The clinical data of the two groups were compared, and the levels of TOS, SOD, GR, and AR expression before and after treatment were compared between the two groups. The correlation between TOS, SOD, GR, and AR expression was analyzed using the Spearman method. The relationship between TOS, SOD, GR, and AR expression in the CRPC group was analyzed using partial correlation analysis. Logistic regression analysis was used to investigate the impact of TOS, SOD, and GR on the occurrence of CRPC after 1 month of treatment, and receiver operating characteristic (ROC) curve analysis was used to evaluate the predictive efficacy of TOS, SOD, and GR on CRPC after 1 month of treatment. **Results** Gleason score ≥ 8 and T4 in clinical stage in CRPC group were higher than

* 基金项目: 国家重点研发计划项目(2021YFC2009300)。

作者简介: 蒋梦雨, 女, 技师, 主要从事临床检验诊断学研究。△ 通信作者, E-mail: keranjia@sina.com。

those in non-CRPC group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After 1 month and 1 year of treatment, the positive expression rates of TOS and AR in both groups were higher than before treatment, while the levels of SOD and GR were lower than before treatment, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). After 1 month and 1 year of treatment, the TOS level and AR positive expression rate in the CRPC group were higher than those in the non-CRPC group, while the SOD and GR levels were lower than those in the non-CRPC group, with statistical significance ($P < 0.05$). Spearman correlation analysis showed that TOS was positively correlated with AR expression in the CRPC group after 1 month and 1 year of treatment ($P < 0.05$), while SOD and GR were negatively correlated with AR expression ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that, Gleason score ≥ 8 , T4 in clinical stage, and TOS, SOD, and GR after 1 month of treatment were all associated with the occurrence of CRPC ($P < 0.05$). It was found that after adjusting for Gleason score and clinical stage, TOS, SOD, and GR were still independent factors for CRPC after 1 month of treatment ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve of TOS, SOD, and GR combined to predict CRPC after 1 month of treatment was 0.938 (95% CI: 0.908–0.960), which was higher than that of each indicator alone. **Conclusion** The expression of TOS, SOD, GR, and AR is correlated to some extent, and combined detection has certain predictive value for CRPC. It can be used as an auxiliary indicator for clinical prediction of CRPC and has certain guiding value for subsequent clinical decisions for patients.

Key words: total oxidant status; superoxide dismutase; glutathione reductase; androgen receptor; castration-resistant prostate cancer

前列腺癌(PCa)是男性常见恶性肿瘤,部分患者就诊时已发生癌细胞转移,错失手术切除最佳时机,可接受去势及雄激素抑制治疗^[1]。雄激素抑制治疗初期具有一定疗效,经中位治疗时间1~3年后,易进展为去势抵抗性前列腺癌(CRPC),治疗难度大,致死率高^[2-3]。早期预测PCa患者是否进展为CRPC,积极采取防控措施,降低CRPC发生率及病死率,已成为临床研究热点之一。总氧化态(TOS)属氧化应激参数,氧化应激可致使机体内抗氧化物减少,活性氧产物增多,导致雄激素受体(AR)等生物大分子变性等一系列损伤,与多种疾病发生、进展相关^[4]。超氧化物歧化酶(SOD)属金属抗氧化酶,可抑制自由基连锁反应,参与超氧化物自由基解毒,其表达与细胞氧化应激、坏死、凋亡等密切相关^[5]。谷胱甘肽还原酶(GR)属蛋白类氧化还原酶,是氧化还原系统关键成员,具有抗氧化等功效^[6]。但TOS、SOD、GR关于CRPC的发病机制尚不明确,因此,本研究重点分析TOS、SOD、GR与AR表达的相关性及联合检测对CRPC的预测价值,以期为临床工作提供更多参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2021年1月至2023年3月本院收治的382例接受内分泌治疗PCa患者的临床资料,根据患者1年内是否进展为CRPC分为CRPC组(91例)、非CRPC组(291例)。纳入标准:(1)经临床确诊为PCa,但无法行根治性前列腺切除术或放疗;(2)CRPC组患者符合文献^[7-8]中CRPC诊断标准;(3)临床治疗保存完整;(4)于本院接受规范性去势及抗雄激素治疗;(5)治疗前、治疗1个月后、治疗1年后均完成TOS、SOD、GR水平及AR表达检测。排除标准:(1)治疗期间参与其他临床研究;

(2)合并其他恶性病变;(3)合并凝血异常等循环系统病变;(4)合并重要脏器功能不全;(5)合并自身免疫系统病变;(6)合并新型冠状病毒感染等严重感染性疾病;(7)治疗1年内死亡或失访。本研究经本院医学伦理委员会批准(2024-KY-107)。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 采集患者临床资料,包括年龄、体重指数、初始前列腺特异性抗原(PSA)、Gleason评分、临床分期、治疗方案等情况。

1.2.2 治疗 (1)行药物去势+抗雄激素治疗:醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(阿斯利康制药有限公司,规格:3.6 mg,批准文号:H20100314),每28天皮下注射1次;比卡鲁胺片(阿斯利康制药有限公司,规格50 mg,批准文号:国药准字J20150050),1片/次,1次/天,口服。(2)行手术去势+抗雄激素治疗:手术切除双侧睾丸;术后给予比卡鲁胺片,1片/次,1次/天,口服,持续8周。

1.2.3 TOS、SOD、GR水平检测 抽取所有受检者治疗前、治疗1个月后、治疗1年后晨起空腹外周静脉血3~5 mL,室温静置30 min,使用Avanti JXN-30智能型高效离心机(美国贝克曼库尔特有限公司),以半径12 cm,转速3 500 r/min,4 ℃条件下离心15 min,取上层清液,-80 ℃冷冻待测。采用AU5800全自动生物分析仪(美国贝克曼库尔特有限公司)测定SOD、GR水平,SOD参考范围:110~215 U/mL;GR参考范围:33~73 U/L。使用比色法测定TOS水平,TOS参考范围34~88 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv./L。SOD、GR试剂盒购自北京九强生物有限公司,SOD试剂盒货号为20201006,GR试剂盒货号为20220223。TOS试剂盒购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司,货号为20210811。

1.2.4 AR 检测及结果判定 采用免疫组化法检测癌组织中 AR 表达情况。取肿瘤中心实体组织,浸泡于固定液,使组织硬化。采用自动脱水机和染色机,完成固定、脱水、包埋等步骤。将切片 60 °C 干燥 2 h,脱蜡复水,灭活过氧化物酶,抗原热修复,冷却。5% 山羊血清封闭 30 min,滴入被检指标一抗(江苏东抗生物医药科技有限公司,二抗与一抗来源相同),4 °C 孵育过夜,加入已标记二抗,37 °C 孵育 20 min。二氨基联苯胺显色,复染后再脱水、透明、封藏,于光学显微镜下观察。

结果判定:AR 阳性颗粒定位于细胞核,根据双评分半定量获取免疫组化分数(IPS,染色强度和阳性细胞比例评分的乘积),再根据 IPS 判定结果。染色强度 0~3 分:棕褐(3 分);黄色(2 分);浅黄(1 分);无着色(0 分)。所有切片随机选 5 个不交叉视野(200 倍),计数阳性细胞占同类细胞百分比,0~4 分:阳性比例 >80% 为 4 分,阳性比例 >50% 且 ≤80% 为 3 分,阳性比例 >10% 且 ≤50% 为 2 分;阳性比例 ≤10% 为 1 分;无阳性细胞为 0 分。AR 表达判定^[8]: IPS 0 分为(-),0~3 分为(+),4~6 分为(++),7~12 分为(+++)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计软件进行数

据分析,计数资料以例数和百分率表示,行 χ^2 检验,计量资料经方差齐性(Levene 法)、正态分布(Kolmogorov-Smirnov 法)检查,近似服从正态分布、方差齐性时以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行独立样本 *t* 检验,等级资料采用 Ridit 分析,采用 *U* 检验;采用 Spearman 法分析治疗 1 个月后、治疗 1 年后 TOS、SOD、GR 与 AR 表达的相关性,Logistic 回归分析治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 对 CRPC 发生的影响,受试者工作特征(ROC)曲线分析治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 对 CRPC 的预测效能价值。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 CRPC 组 Gleason 评分 ≥8 分、临床分期 T4 期占比高于非 CRPC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组 TOS、SOD、GR 比较 两组治疗 1 个月后、治疗 1 年后 TOS 高于治疗前,SOD、GR 低于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);CRPC 组治疗 1 个月后、治疗 1 年后 TOS 高于非 CRPC 组,SOD、GR 低于非 CRPC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 两组临床资料比较[n(%)或 $\bar{x} \pm s$]

临床资料	CRPC 组(n=91)	非 CRPC 组(n=291)	$\chi^2/t/U$	<i>P</i>
年龄			0.174	0.677
<60 岁	19(20.88)	55(18.90)		
≥60 岁	72(79.12)	236(81.10)		
体重指数(kg/m ²)	24.82±0.51	24.75±0.48	1.122	0.263
初始 PSA			0.363	0.716
<20 μg/L	20(21.98)	70(24.05)		
20~<100 μg/L	12(13.19)	39(13.40)		
≥100 μg/L	59(64.84)	182(62.54)		
Gleason 评分			11.349	<0.001
≤6 分	3(3.30)	140(48.11)		
7 分	21(23.08)	138(47.42)		
≥8 分	67(73.63)	13(4.47)		
临床分期			8.879	<0.001
T2 期	4(4.40)	104(35.74)		
T3 期	20(21.98)	135(46.39)		
T4 期	67(73.63)	52(17.87)		
治疗方法			0.097	0.755
手术去势+抗雄激素	54(59.34)	178(61.17)		
药物去势+抗雄激素	37(40.66)	113(38.83)		

2.3 两组 AR 表达比较 CRPC 组治疗 1 个月后、治疗 1 年后 AR 阳性表达占比高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$);CRPC 组治疗 1 个月后、治疗 1 年后 AR 阳性表达占比高于非 CRPC 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 TOS、SOD、GR 与 AR 表达的相关性分析 Spearman 相关性分析,CRPC 组治疗 1 个月后、治疗

1 年后 TOS 与 AR 表达呈正相关($P < 0.05$),SOD、GR 与 AR 表达呈负相关($P < 0.05$)。见图 1。

2.5 CRPC 组 TOS、SOD、GR 与 AR 表达的偏相关性分析 偏相关性分析显示,在消除了其他因素的影响后,治疗 1 个月后、治疗 1 年后 TOS 仍与 AR 表达呈正相关($P < 0.05$),SOD、GR 仍与 AR 表达呈负相关($P < 0.05$)。见表 4。

表 2 两组 TOS、SOD、GR 比较($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	n	TOS($\mu\text{mol H}_2\text{O}_2$ equiv. /L)	SOD(U/mL)	GR(U/L)
治疗前	CRPC 组	91	22.03 \pm 7.00	137.89 \pm 22.43	50.93 \pm 12.80
	非 CRPC 组	291	20.96 \pm 6.79	141.67 \pm 18.35	47.96 \pm 14.57
	t		1.225	-1.502	1.662
	P		0.222	0.134	0.098
治疗 1 个月后	CRPC 组	91	48.52 \pm 15.43*	61.38 \pm 20.95*	23.66 \pm 7.58*
	非 CRPC 组	291	36.92 \pm 12.15*	86.40 \pm 25.14*	31.54 \pm 11.09*
	t		6.851	-8.228	-6.128
	P		<0.001	<0.001	<0.001
治疗 1 年后	CRPC 组	91	52.40 \pm 14.55*	49.50 \pm 14.28*	19.00 \pm 6.53*
	非 CRPC 组	291	41.68 \pm 11.02*	80.29 \pm 25.05*	27.32 \pm 9.01*
	t		6.861	-10.905	-7.875
	P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 两组 AR 表达比较[n(%)]

组别	n	治疗前 AR 表达				治疗 1 个月后 AR 表达	
		-	+	++	+++	-	+
CRPC 组	91	8(8.79)	25(27.47)	38(41.76)	20(21.98)	7(7.69)	17(18.68)
非 CRPC 组	291	27(9.28)	79(27.15)	124(42.61)	61(20.96)	25(8.59)	80(27.49)
U			0.135			1.965	
P			0.893			0.049	

组别	n	治疗 1 个月后 AR 表达		治疗 1 年后 AR 表达			
		++	+++	-	+	++	+++
CRPC 组	91	38(41.76)	29(31.87)	2(2.20)	9(9.89)	44(48.35)	36(39.56)
非 CRPC 组	291	123(42.27)	63(21.65)	25(8.59)	73(25.09)	127(43.64)	66(22.68)
U						4.065	
P						<0.001	

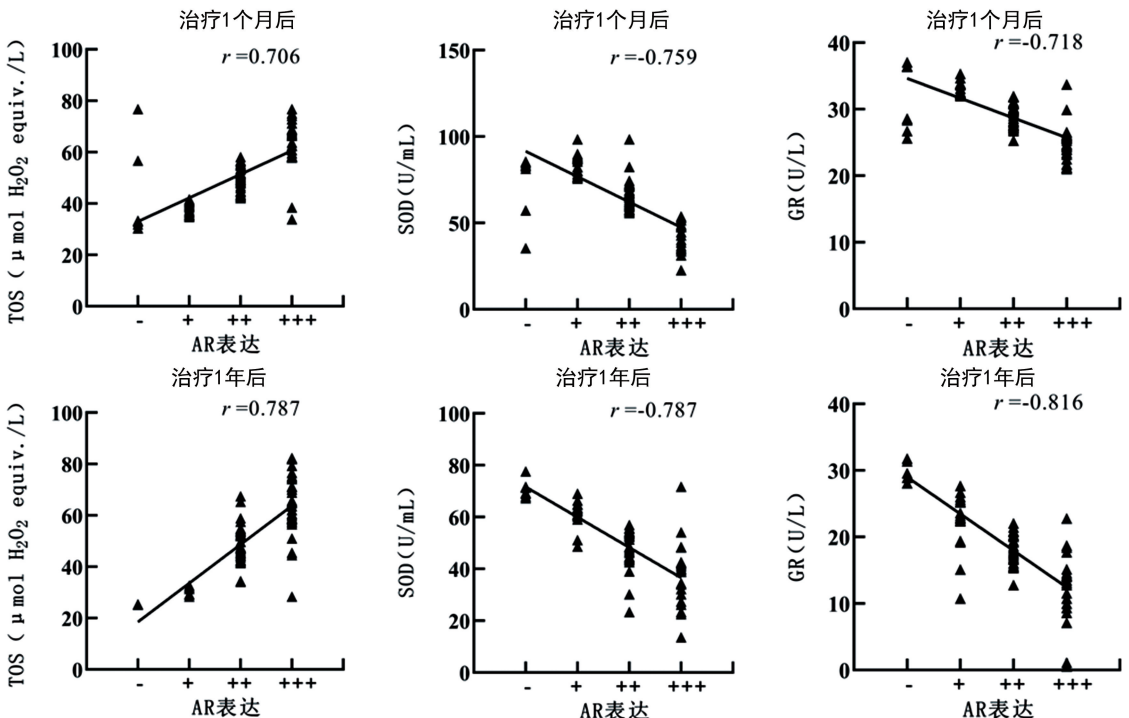


图 1 CRPC 组 TOS、SOD、GR 与 AR 表达的相关性分析

表 4 CRPC 组 TOS、SOD、GR 与 AR 表达的偏相关性分析

变量	偏相关性系数	95%CI	P
治疗 1 个月后			
TOS	0.774	0.634~0.914	<0.001
SOD	-0.804	0.787~0.821	<0.001
GR	-0.791	0.701~0.881	<0.001
治疗 1 年后			
TOS	0.844	0.780~0.908	<0.001
SOD	-0.912	0.876~0.948	<0.001
GR	-0.865	0.755~0.975	<0.001

2.6 治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 对 CRPC 发生的影响 多重共线性检验显示, AR、TOS、SOD、GR 的方差膨胀因子分别为 15.247、2.116、3.005、1.879, 其中 AR 存在多重共线性问题, 所以手动将 AR 剔除。以 CRPC 发生情况为因变量(否=0, 是=1), 以 Gleason 评分(≤ 6 分=1, 7 分=2, ≥ 8 分=3)、临床分期(T2 期=1, T3 期=2, T4 期=3)、治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR(均以实测值赋值)为自变量进行 Logistic 回归分析显示, Gleason 评分 ≥ 8 分、临床分期 T4 期、治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 均与 CRPC 的发生有关($P < 0.05$); 将 Gleason 评分、临床分期进行

校正, 因变量不变, 治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR(均以实测值赋值)为自变量, 发现校正了 Gleason 评分、临床分期后, 治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 仍是 CRPC 独立影响因素($P < 0.05$)。见表 5。

2.7 治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 及联合对 CRPC 的预测效能 1 个月后 TOS、SOD、GR 联合预测 CRPC 的曲线下面积(AUC)为 0.938(95%CI: 0.908~0.960), 高于治疗 1 个月后 TOS(AUC=0.826, 95%CI: 0.784~0.862)、SOD(AUC=0.737, 95%CI: 0.690~0.780)、GR(AUC=0.769, 95%CI: 0.723~0.810), 差异有统计学意义($Z = 13.905$ 、 7.990 、 10.829 , 均 $P < 0.05$), 联合预测的灵敏度为 85.71%, 特异度为 86.94%。见图 2、表 6。

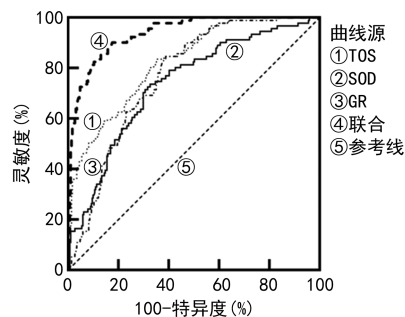


图 2 治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 及联合预测 CRPC 的 ROC 曲线

表 5 治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 对 CRPC 发生的影响

自变量	校正前			校正后		
	OR	95%CI	P	OR	95%CI	P
Gleason 评分 ≥ 8 分	2.271	1.289~4.002	<0.001	—	—	—
临床分期 T4 期	2.960	2.335~3.752	<0.001	—	—	—
TOS	1.287	1.017~1.629	<0.001	1.245	1.002~1.548	—
SOD	0.448	0.344~0.583	<0.001	0.479	0.293~0.783	—
GR	0.481	0.296~0.783	<0.001	0.387	0.247~0.605	<0.001

注: —表示无数据。

表 6 治疗 1 个月后 TOS、SOD、GR 及联合对 CRPC 的预测效能

指标	AUC	95%CI	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	P
TOS	0.826	0.784~0.862	39.02	83.52	64.60	<0.001
SOD	0.737	0.690~0.780	74.46	73.63	67.35	<0.001
GR	0.769	0.723~0.810	32.63	84.62	61.17	<0.001
联合	0.938	0.908~0.960	—	85.71	86.94	<0.001

注: —表示无数据。

3 讨 论

有研究显示, CRPC 发病率呈逐年增多趋势, 严重危害男性健康^[9-10]。前列腺属雄激素依赖器官, CRPC 早期给予雄激素抑制剂可达到一定疗效, 但部分患者确诊时已错失最佳治疗时机, 预后较差, 致死率较高^[11-12]。因此, 探寻与 CRPC 发生相关生化指标, 早期预测 PCa 患者是否进展为 CRPC, 做到早发现、早干预, 对降低 CRPC 发生及病死率具有重要意义。

本研究结果显示, 两组治疗 1 个月后、治疗 1 年

后 AR 阳性表达占比高于治疗前, 且 CRPC 组高于非 CRPC 组, 提示 AR 表达与 CRPC 发生及病情进展相关。与邵志强等^[13] 研究报道结果相符。PCa 患者接受雄激素抑制治疗后, 多数患者可逐渐出现雄激素抵抗, 而 AR 扩增可提高机体对雄激素刺激敏感度, 引起 PSA 水平升高, 导致 CRPC 发生或进展^[14-15]。此外, 进展期 PCa 患者 AR 具有一定突变率, 而 AR 突变可刺激细胞基因表达, 进而加速癌细胞增殖、分化, CRPC 发生风险较高^[16]。本研究发现, 治疗 1 个月、1 年后两组 TOS 水平波动趋势与 AR 阳性表达占比一

致,提示 TOS 水平与 AR 阳性表达具有紧密联系。究其原因,TOS 是评估总体氧化应激情况常用指标,去势治疗可增加癌细胞氧化应激,氧化应激引起 PCa 患者活性氧化物过量产生,氧化损伤与抗氧化清除能力失衡,氧自由基蓄积并攻击对应组织及细胞,引起脂质过氧化、蛋白变性、DNA 损伤等一系列反应,此外,TOS 表达上调亦可介导 AR 信号通路重激活,加重病变组织炎症反应,促进上皮间质转化,加速微血管生成,进而促进病情进展^[17-18]。本研究还发现,CRPC 组治疗 1 个月、1 年后 TOS 与 AR 表达呈正相关,且其是 CRPC 发生的独立影响因素,再次证实上述结论具有可靠性。衡立等^[19]学者近期研究中亦有此观点,可为本研究结果提供依据。

SOD 为抗氧化酶,表达于多种组织、器官,可作为活性氧自由基防御机制。本研究结果显示,治疗 1 个月后、治疗 1 年后两组 SOD、GR 均呈下降趋势,且 CRPC 组低于非 CRPC 组。SOD 可将超氧化物转化为双原子氧等,发挥超氧化物自由基解毒及调控氧化应激作用,亦可防止肿瘤进展过程中细胞过度损伤、凋亡,SOD 表达下调,则其对细胞的解毒作用减弱,对肿瘤进展的预防作用减弱,随 SOD 持续下降,可逐步增加 CRPC 发生风险^[20-21]。正常健康状态下,GR 在机体中广泛存在,可将氧化型谷胱甘肽还原,具有抗增殖、抗氧化、抗炎等多种功效,GR 持续下降可致使氧化与抗氧化系统稳态失衡,氧自由基在体内大量蓄积,可增加细胞凋亡、突变概率,促进肿瘤等疾病发生、进展^[22-23]。本研究还发现,CRPC 组治疗 1 个月、1 年后 SOD 与 AR 表达呈负相关,且与 CRPC 发生独立相关。此外,本研究 Logistic 回归分析还显示,Gleason 评分 ≥ 8 分、临床分期 T4 期亦是 CRPC 发生的独立影响因素,与江绍钦等^[24]研究结果相似。Gleason 评分用于评估 PCa 危险度,评分越高,危险度越高,而临床分期 T4 期患者提示已存在癌细胞远处转移,二者均可反映病情重、进展快,CRPC 发生风险高,且预后差、病死率较高^[25-26]。

本研究 ROC 曲线分析结果显示,治疗 1 个月 TOS、SOD、GR 联合预测 CRPC 发生的 AUC 为 0.938,大于各指标单独检测,提示 3 个指标联合检测对 CRPC 具有一定预测价值,可作为临床预测 CRPC 的辅助指标,并指导临床后续诊疗工作。血液检测具有操作简单、几乎无创等优势,患者接受度较高,建议临床对接受内分泌治疗 PCa 患者定期开展 TOS、SOD、GR 水平检测,可早期识别 CRPC 高风险人群,辅助临床实施干预,预防 PCa 向 CRPC 进展,亦可为 CRPC 提供新的治疗靶点。

综上所述,TOS、SOD、GR 与 AR 表达均具有一定相关性,且是 PCa 患者发生 CRPC 的独立影响因素,联合检测对 CRPC 具有一定预测价值,可为临床早期预测 CRPC 提供参考,并可指导后续临床工作。

本研究尚有不足之处,局限于回顾性分析,病例选取缺乏广泛代表性,后续有待进行前瞻性、多中心研究,进一步验证此次研究结果。

参考文献

- [1] CHOWDHURY S, BJARTELL A, AGARWAL N, et al. Deep, rapid, and durable prostate-specific antigen decline with apalutamide plus androgen deprivation therapy is associated with longer survival and improved clinical outcomes in TITAN patients with metastatic castration-sensitive prostate cancer[J]. *Ann Oncol*, 2023, 34(5):477-485.
- [2] CHENG Q, BUTLER W, ZHOU Y V L, et al. Pre-existing castration-resistant prostate cancer-like cells in primary prostate cancer promote resistance to hormonal therapy[J]. *Eur Urol*, 2022, 81(5):446-455.
- [3] 王硕, 杜鹏, 杨勇. AR-V7 表达与去势抵抗性前列腺癌阿比特龙治疗敏感性的相关性研究[J]. *中华泌尿外科杂志*, 2020, 41(3):200-204.
- [4] JELIC M D, MANDIC A D, MARICIC S M, et al. Oxidative stress and its role in cancer[J]. *J Cancer Res Ther*, 2021, 17(1):22-28.
- [5] PALMA F R, HE C, DANES J M, et al. Mitochondrial superoxide dismutase: what the established, the intriguing, and the novel reveal about a key cellular redox switch[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2020, 32(10):701-714.
- [6] XU F L, WU X H, CHEN C, et al. SLC27A5 promotes sorafenib-induced ferroptosis in hepatocellular carcinoma by downregulating glutathione reductase[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(1):22.
- [7] 邵志强, 刘子丰, 张振, 等. 雄激素受体调控基因组表达与去势抵抗性前列腺癌关系探索[J]. *中国医学工程*, 2021, 29(4):5-8.
- [8] 摆俊博, 陶宁, 邱瑞莹, 等. 去势抵抗性前列腺癌的危险因素及神经侵犯对疾病进展的评估价值[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2022, 27(3):210-217.
- [9] CONTEDEUCA V, MOSCA A, BRIGHI N, et al. New prognostic biomarkers in metastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Cells*, 2021, 10(1):193.
- [10] PLOUSSARD G, ROZET F, ROUDAUD G, et al. Chromogranin A: a useful biomarker in castration-resistant prostate cancer[J]. *World J Urol*, 2023, 41(2):361-369.
- [11] 杨文博, 张斌, 吴佳慧, 等. 去势抵抗性前列腺癌免疫微环境的研究现状与治疗方向[J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(10):945-953.
- [12] YANG C K, CHA T L, CHANG Y H, et al. Darolutamide for non-metastatic castration-resistant prostate cancer: efficacy, safety, and clinical perspectives of use[J]. *J Formos Med Assoc*, 2023, 122(4):299-308.
- [13] 邵志强, 杨渝. 雄激素受体与去势抵抗性前列腺癌关系的研究进展[J]. *感染、炎症、修复*, 2018, 19(2):122-124.
- [14] SHORE N, GARCIA-HORTON V, TERASAWA E, et al. Safety differences across androgen receptor inhibitors in nonmetastatic castration-resistant prostate cancer[J]. *Future Oncol*, 2023, 19(5):385-395. (下转第 397 页)

• 论 著 •

鼻咽癌患者 COL1A1、MUC4 表达与临床病理特征及预后的关系*

周 卫¹, 李汉琳^{2△}

1. 江汉大学附属医院武汉市第六医院耳鼻喉科, 湖北武汉 430015; 2. 江汉大学医学部, 湖北武汉 430056

摘要:目的 探讨鼻咽癌患者 I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链(COL1A1)、黏蛋白 4(MUC4)表达与临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2020 年 12 月至 2021 年 6 月该院收治的 269 例疑似鼻咽癌患者为研究对象, 经过病理学检查确诊为鼻咽癌者 123 例作为研究组, 其余经过病理学检查排除鼻咽癌的 146 例患者作为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 COL1A1、MUC4 mRNA 表达, 免疫组织化学染色法测定 COL1A1、MUC4 蛋白表达。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线分析 COL1A1、MUC4 蛋白表达与鼻咽癌患者生存的关系。COX 回归分析鼻咽癌患者预后不良的影响因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 COL1A1、MUC4 mRNA 表达预测鼻咽癌患者预后不良的价值。结果 与对照组比较, 研究组 COL1A1、MUC4 mRNA 表达均升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组 COL1A1 蛋白阳性表达率为 58.54% (72/123) 高于对照组 [41.10% (60/146)], 差异有统计学意义($P < 0.05$); MUC4 蛋白阳性表达率为 63.41% (78/123) 高于对照组 [33.56% (49/146)], 差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组 COL1A1、MUC4 蛋白表达与 TNM 分期、肿瘤浸润深度、淋巴结转移有关($P < 0.05$)。与预后良好患者比较, 预后不良患者 COL1A1、MUC4 mRNA 表达均升高, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。COL1A1 蛋白阳性表达患者 3 年累积生存率显著低于 COL1A1 蛋白阴性表达患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。MUC4 蛋白阳性表达患者 3 年累积生存率显著低于 MUC4 蛋白阴性表达患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。TNM 分期 III/IV 期、肿瘤浸润深度 T3/T4 期、有淋巴结转移、COL1A1、MUC4 蛋白阳性表达为预后不良的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, COL1A1、MUC4 mRNA 联合预测鼻咽癌患者预后不良的曲线下面积(AUC)显著大于 MUC4 mRNA 单独预测的 AUC, 差异有统计学意义($Z = 2.248, P = 0.025$)。结论 鼻咽癌患者 COL1A1、MUC4 表达均升高, 二者表达与鼻咽癌患者临床病理特征及预后密切相关, 对鼻咽癌患者的预后评估具有重要参考价值。

关键词:鼻咽癌; I 型胶原蛋白 $\alpha 1$ 链; 黏蛋白 4; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.04.002

中图法分类号:R739.63

文章编号:1673-4130(2025)04-0391-07

文献标志码:A

Relationship between COL1A1, MUC4 expression and clinicopathological features and prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma*

ZHOU Wei¹, LI Hanlin^{2△}

1. Department of Otolaryngology, Jiangnan University Affiliated Hospital, the Sixth Hospital of Wuhan, Wuhan, Hubei 430015, China; 2. School of Medicine, Jiangnan University, Wuhan, Hubei 430056, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between collagen type I alpha 1 chain (COL1A1) and mucin 4 (MUC4) expression and clinicopathological features and prognosis in patients with nasopharyngeal carcinoma. **Methods** A total of 269 suspected patients with nasopharyngeal carcinoma admitted to a hospital from December 2020 to June 2021 were selected as the study subjects, 123 patients with nasopharyngeal carcinoma confirmed by pathological examination were selected as the study group, and 146 patients with nasopharyngeal carcinoma ruled out by pathological examination were selected as the control group. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the mRNA expression of COL1A1 and MUC4, and immunohistochemical staining was used to detect the protein expression of COL1A1 and MUC4. Survival curves were drawn by Kaplan-Meier method to analyze the relationship between COL1A1 and MUC4 protein expression and survival of nasopharyngeal carcinoma patients. COX regression analysis of nasopharyngeal carcinoma patients with adverse prognostic factors. Receiver operating characteristic (ROC) curve was

* 基金项目:武汉市医学科研项目(WX20Z39)。

作者简介:周卫,男,副主任医师,主要从事头颈肿瘤、鼻咽癌研究。△ 通信作者, E-mail: lihanlint@163.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20241104.1348.002.html>(2024-11-04)