

· 论 著 ·

血清 miR-223-3p 和 miR-17-5p 水平与前列腺癌患者术后复发转移的关系及其预测价值分析*

孙江江¹, 刘 博¹, 周少英^{1△}, 李 敏²

邯郸市中心医院: 1. 泌尿外科; 2. 检验科, 河北邯郸 056000

摘要:目的 探讨血清微小 RNA(miR)-223-3p 和 miR-17-5p 水平与前列腺癌患者术后复发转移的关系, 分析 miR-223-3p 和 miR-17-5p 对前列腺癌患者术后复发转移的预测价值。方法 选择 2015 年 1 月至 2017 年 6 月该院行前列腺癌根治术治疗并完成 3 年随访的 116 例患者为观察组, 另选择同期体检健康志愿者 30 例作为对照组。收集患者临床资料, 检测血清 miR-223-3p、miR-17-5p、前列腺特异抗原(PSA)、睾酮水平。根据术后是否发生复发转移将观察组患者分为复发转移组(37 例)和未复发转移组(79 例)。比较观察组与对照组血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平, 分析复发转移组与未复发转移组临床资料及血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平的差异。应用 Cox 回归模型分析前列腺癌复发转移的危险因素, 采用受试者工作特征(ROC)曲线评价血清 miR-223-3p、miR-17-5p、PSA 单独和联合检测对前列腺癌患者术后复发转移的预测价值。结果 观察组术前血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平明显高于对照组($P < 0.05$)。复发转移组临床分期Ⅲ期、Gleason 评分 >7 分、血清 PSA >20.33 ng/mL、游离前列腺特异抗原/总前列腺特异抗原(fPSA/tPSA) ≤ 0.1 、睾酮 ≤ 3.0 ng/mL 的患者比例及血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平明显高于未复发转移组($P < 0.05$)。Cox 回归模型分析结果显示, 临床分期为Ⅲ期、Gleason 评分 >7 分、血清 PSA >20.33 ng/mL、fPSA/tPSA ≤ 0.1 、睾酮 ≤ 3.0 ng/mL、miR-223-3p >3.192 、miR-17-5p >3.556 是前列腺癌患者术后复发转移的独立危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血清 miR-223-3p、miR-17-5p、PSA 联合检测预测前列腺癌患者术后复发转移的曲线下面积为 0.859, 明显高于 3 项指标单独检测的 0.783、0.742、0.722($P < 0.05$)。结论 血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平升高与前列腺癌患者术后复发转移有关, 是前列腺癌患者术后复发转移的独立危险因素, 对前列腺癌患者术后复发转移具有较高的预测价值。

关键词: 前列腺癌; 微小 RNA; 复发转移; 预测价值

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.22.009

中图法分类号: R737.25

文章编号: 1673-4130(2022)22-2734-07

文献标志码: A

Analysis of the relationship between serum levels of miR-223-3p and miR-17-5p and postoperative recurrence and metastasis of patients with prostate cancer and its predictive value*

SUN Jiangjiang¹, LIU Bo¹, ZHOU Shaoying^{1△}, LI Min²

1. Department of Urology Surgery; 2. Department of Clinical Laboratory, Handan Central Hospital, Handan, Hebei 056000, China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum levels of microRNA (miR)-223-3p and miR-17-5p and postoperative recurrence and metastasis of patients with prostate cancer, and to analyze the predictive value of miR-223-3p and miR-17-5p for postoperative recurrence and metastasis of with prostate cancer. **Methods** A total of 116 patients who underwent radical prostatectomy in this hospital from January 2015 to June 2017 and completed 3-year follow-up were selected as the observation group, and 30 healthy volunteers who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. The clinical data of patients were collected, and serum levels of miR-223-3p, miR-17-5p, prostate-specific antigen (PSA) and testosterone were detected. The patients in the observation group were divided into the recurrence and metastasis group (37 cases) and the non recurrence and metastasis group (79 cases) according to the occurrence of recurrence and metastasis after operation. The serum levels of miR-223-3p and miR-17-5p in the

* 基金项目: 河北省医学科学研究重点课题计划(201801857)。

作者简介: 孙江江, 男, 主治医师, 主要从事泌尿系统疾病的研究。△ 通信作者, E-mail: zhoushaoying3000@163.com。

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221010.1230.008.html\(2022-10-11\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20221010.1230.008.html(2022-10-11))

observation group and the control group were compared, and the differences in the clinical data and serum levels of miR-223-3p and miR-17-5p between the recurrence and metastasis group and the non recurrence and metastasis group were analyzed. Cox regression model was used to analyze the risk factors of recurrence and metastasis of prostate cancer, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of serum miR-223-3p, miR-17-5p and PSA alone and combined detection on postoperative recurrence and metastasis of patients with prostate cancer. **Results** The preoperative serum levels of miR-223-3p and miR-17-5p in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). The proportion of patients with clinical stage III, Gleason score > 7 points, serum PSA > 20.33 ng/mL, free prostate-specific antigen/total prostate-specific antigen (fPSA/tPSA) ≤ 0.1 , testosterone ≤ 3.0 ng/mL and the serum levels of miR-223-3p and miR-17-5p in the recurrence and metastasis group were significantly higher than those in the non recurrence and metastasis group ($P < 0.05$). Cox regression model analysis results showed that the clinical stage III, Gleason score > 7 points, serum PSA > 20.33 ng/mL, fPSA/tPSA ≤ 0.1 , testosterone ≤ 3.0 ng/mL, miR-223-3p > 3.192 , miR-17-5p > 3.556 were independent risk factors for postoperative recurrence and metastasis of patients with prostate cancer ($P < 0.05$). The ROC curve analysis results showed that the area under the curve of combined detection of serum miR-223-3p, miR-17-5p and PSA to predict postoperative recurrence and metastasis of patients with prostate cancer was 0.859, which was significantly higher than 0.783, 0.742 and 0.722 for the three indicators alone ($P < 0.05$). **Conclusion** The increased serum levels of miR-223-3p and miR-17-5p are related to the postoperative recurrence and metastasis of patients with prostate cancer. They are independent risk factors for postoperative recurrence and metastasis of patients with prostate cancer, and have a high predictive value for postoperative recurrence and metastasis of patients with prostate cancer.

Key words: prostate cancer; microRNA; recurrence and metastasis; predictive value

前列腺癌是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤,近年来我国男性前列腺癌发病率呈升高趋势,有报道显示,2019 年我国前列腺癌发病率仅次于肺癌,位居男性恶性肿瘤的第二位^[1]。目前,临床上对于前列腺癌患者主张早期行前列腺癌根治术治疗。有研究显示,采用同一手术方案治疗的不同患者预后并不完全相同^[2],提示除手术方案外,前列腺癌患者的预后还与多种因素有关。肿瘤复发和转移是造成患者死亡的主要原因,研究前列腺癌患者术后复发转移有效预测指标具有重要的临床意义。微小 RNA(miRNA)是一类具有调控基因表达功能的内源性小 RNA 分子,参与机体多种生理、病理过程^[3]。已有研究表明,miR-223-3p 和 miR-17-5p 均是能够调节细胞增殖的 miRNA,与恶性肿瘤的发生、发展密切相关^[4-5]。有报道显示,miR-223 可以促进胃癌细胞的转移^[6],miR-17-5p 可以促进结直肠癌细胞的增殖和转移^[7],但两者是否与前列腺癌患者术后复发转移有关仍未完全明确。故本研究对本院收治的前列腺癌患者血清 miR-223-3p 和 miR-17-5p 水平进行了分析,旨在为前列腺癌患者术后复发转移的预测提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2015 年 1 月至 2017 年 6 月本院收治并行前列腺癌根治术治疗的 120 例患者作为研究对象,另选择同期 30 例体检健康志愿者作为对

照组。术前采集患者临床资料,包括年龄、体质指数(BMI)、吸烟史、糖尿病史、高血压病史、前列腺癌家族史、收缩压、舒张压、前列腺体积、临床分期。纳入标准:(1)所有患者诊断均符合前列腺癌诊断标准,并经穿刺活检及术后病理诊断证实为前列腺癌^[8];(2)患者初次患病就诊,临床资料完整;(3)患者具有前列腺癌根治性手术治疗指征,未接受放疗、化疗及免疫治疗;(4)患者及家属对本研究知情同意。排除标准:(1)合并严重心、肺、肾功能障碍者;(2)术前合并其他恶性肿瘤者;(3)疾病严重,预计术后生存期小于 12 个月者;(4)生活不能自理,不能完成本研究者;(5)失访患者。根据纳入、排除标准,最终纳入的 116 例行前列腺癌根治术患者作为观察组,年龄 41~78 岁,平均(62.14±8.86)岁;BMI 19~27 kg/m²,平均(23.01±2.43)kg/m²;有吸烟史 42 例,糖尿病史 26 例,冠心病史 16 例,高血压病史 33 例,前列腺癌家族史 6 例;术前收缩压 115~145 mm Hg,平均(127.85±15.82)mm Hg;术前舒张压 72~95 mm Hg,平均(78.01±10.12)mm Hg;术前前列腺体积 65~80 cm³,平均(71.05±15.56)cm³;临床分期 I 期 35 例,II 期 49 例,III 期 32 例;Gleason 评分: ≤ 7 分 79 例, > 7 分 37 例。对照组年龄 40~80 岁,平均(61.07±8.12)岁;BMI 20~28 kg/m²,平均(22.89±2.11)kg/m²。观察组与对照组年龄、BMI 差异无统

计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会同意。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法 所有患者在全身麻醉下行腹腔镜前列腺癌根治术。患者仰卧位,脐下切口建立人工气腹,气腹压力维持在 12~15 mm Hg,经脐下将 Trocar 置入腹腔镜,在脐下腹直肌两侧第一 Trocar 放置 5 mm 和 12 mm Trocar,髂前上棘内侧放置 5 mm Trocar,置入腹腔镜,并进行操作,分离髂血管及神经,清扫脂肪组织及淋巴结组织。切断耻骨前列腺韧带,离断阴茎背深静脉丛,切开尿道前后壁,并游离精囊,切断两侧输精管,切开尿道的前、后、侧壁,进行前列腺癌根治术,重建膀胱颈,吻合尿道,缝合切口。术后常规留置导尿,抗感染及补液治疗。术后根据不同形态结构的前列腺癌成分占比多少,将前列腺癌分成主要分级区和次要分级区,各区评分范围为 1~5 分(分越低,分化越好,恶性程度则越低,反之亦然),将主要分级区和次要分级区评分相加,即为前列腺癌的 Gleason 评分,范围为 2~10 分。

1.2.2 血清的采集及保存 采集患者术前和健康体检者体检当日清晨空腹外周静脉血 10 mL,血液标本

室温下静置 10 min,以离心半径 6 cm、转速 3 500 r/min 离心 10 min,分离血清,将血清置于-80 °C 冰箱保存待检。

1.2.3 血清 miR-223-3p 和 miR-17-5p 水平检测 采用实时荧光定量聚合酶链反应(qPCR)检测血清 miR-223-3p 和 miR-17-5p 水平。应用 Trizol(美国 Invitrogen 生产,批号:20151123)提取血清总 RNA,采用美国哈希 DR3800 分光光度计测量 260 nm 处的吸光度值在 1.8~2.0,表明样本有效。应用 Taq Man RT kit(日本 Takara 生产,批号:160216)进行反转录,提取总 cDNA,应用 TaqMan MicroRNA assay(广州锐博生物公司生产,批号 160118)进行扩增反应,以 U6 为内参,引物序列(表 1)由苏州吉玛有限公司合成。反应体系:cDNA 1.33 μ L, TaqMan MicroRNA assay 1.00 μ L, Taq Man 2 \times Universal PCR Master Mix 10.00 μ L, ddH₂O 7.67 μ L,共计 20 μ L。反应条件:95 °C 预变性 10 min,95 °C 变性 15 s,55 °C 退火 15 s,60 °C 延伸 60 s,共计 45 个循环,并重复 3 次,完成后通过 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法计算 miR-223-3p 和 miR-17-5p 相对表达水平。

表 1 miR-223-3p、miR-17-5p 及内参 U6 的引物序列

指标	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
miR-223-3p	GTCCAGTTTTCCAGGAAT	TGGTGTCTGGAGTCG
miR-17-5p	TGTCAAAGTGCTTACAGTG	CCATAATGCTACAAGTGCC
U6	ATGGACTATCATATGCTTACCGTA	CGCTTCACAAATTTGCGTGTC

1.2.4 血清前列腺特异抗原(PSA)及睾酮检测 采用酶联免疫吸附试验及配套试剂盒(购自上海恒远生物科技有限公司)检测患者血清 PSA 水平,计算血清游离前列腺特异抗原/总前列腺特异抗原(fPSA/tPSA);采用罗氏 Cobase 601 电化学发光分析仪及配套试剂盒(购自广州兆康生物科技有限公司)检测血清睾酮水平。均严格按照试剂盒说明书进行操作。

1.2.5 随访 所有患者通过门诊或电话随访 3 年,随访截止时间为 2020 年 6 月,随访期间每 3 个月通过电话或患者到门诊进行复查,如患者出现以下情况则认定为复发转移:患者血清 PSA 持续上升或 PSA 水平连续两次 ≥ 0.2 ng/mL;直肠指检发现异常硬结;骨扫描 CT 发现转移病灶;经直肠超声检查或活检证实转移^[9]。随访 3 年,4 例患者失访,予以剔除,剩余 116 例患者中,其中 37 例发生复发转移的患者作为复发转移组,79 例未发生复发转移的患者作为未复发转移组。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计软件处理与分

析数据。计量资料均符合正态分布,用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以例数、百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验或校正 χ^2 检验。应用 Cox 回归模型分析前列腺癌复发转移的危险因素,应用受试者工作特征(ROC)曲线分析相关指标对前列腺癌复发转移的预测价值。统计检验水准 $\alpha=0.05$,均为双侧检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组与对照组血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平比较 观察组血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平分别为 2.664 \pm 0.706、3.145 \pm 0.923,对照组血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平分别为 0.829 \pm 0.128、1.203 \pm 0.221,观察组血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平明显高于对照组($t=14.141,11.412, P<0.05$)。

2.2 临床资料在复发转移组与未复发转移组间的比较 复发转移组与未复发转移组年龄、BMI、吸烟史、糖尿病史、高血压病史、前列腺癌家族史患者比例,以及收缩压、舒张压、前列腺体积比较,差异无统计学意

义($P > 0.05$)。复发转移组临床分期为Ⅲ期、Gleason 评分 > 7 分、血清 PSA > 20.33 ng/mL、fPSA/tPSA ≤ 0.1 、睾酮 ≤ 3.0 ng/mL 的患者比例明显高于未复发转移组($P < 0.05$),见表 2。

表 2 临床资料在复发转移组与未复发转移组间的比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	复发转移组 ($n=37$)	未复发转移组 ($n=79$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	62.71±5.12	61.88±5.78	0.747	0.457
BMI(kg/m ²)	23.21±1.08	22.92±1.24	1.221	0.224
吸烟史	14(37.84)	28(35.44)	0.063	0.802
糖尿病史	10(27.03)	16(20.25)	0.665	0.415
冠心病史	5(13.51)	11(13.92)	0.004	0.952
高血压病史	10(27.03)	23(29.11)	0.054	0.816
前列腺癌家族史	2(5.41)	4(5.06)	0.006	0.938
收缩压(mm Hg)	128.29±13.82	127.64±13.67	0.238	0.812
舒张压(mm Hg)	78.11±7.26	77.96±7.17	0.105	0.917
前列腺体积(mL)	72.91±13.52	70.18±12.88	1.047	0.297
临床分期			9.168	0.002
I~II期	20(54.05)	64(81.01)		
III期	17(45.95)	15(18.99)		
Gleason 评分			4.937	0.026
≤ 7 分	20(54.05)	59(74.68)		
> 7 分	17(45.95)	20(25.32)		
PSA			6.091	0.014
≤ 20.33 ng/mL	18(48.65)	57(72.15)		
> 20.33 ng/mL	19(51.35)	22(27.85)		
fPSA/tPSA			7.030	0.008
≤ 0.1	30(81.08)	44(55.69)		
> 0.1	7(28.92)	35(44.31)		
睾酮			7.348	0.007
≤ 3.0 ng/mL	21(56.76)	24(30.38)		
> 3.0 ng/mL	16(43.24)	55(69.62)		

2.3 复发转移组与未复发转移组血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平比较 复发转移组血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平均明显高于未复发转移组($P < 0.05$),见表 3。

表 3 复发转移组患者与未复发转移组血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-223-3p	miR-17-5p
复发转移组	37	4.228±0.807	5.012±1.212
未复发转移组	79	1.932±0.221	2.271±0.502
t		16.981	13.254
P		< 0.001	< 0.001

2.4 前列腺癌患者术后复发转移的影响因素分析 以前列腺癌患者术后复发转移情况为因变量(复发转移赋值 1,未复发转移赋值 0),以表 2、3 中差异有统计学意义的指标为自变量,建立 Cox 风险比例回归模型。回归过程采用逐步后退法,以进行自变量的选择和剔除,设定 $\alpha_{剔除} = 0.10, \alpha_{入选} = 0.05$ 。分析结果显示,临床分期Ⅲ期、Gleason 评分 > 7 分、PSA > 20.33 ng/mL、fPSA/tPSA 比值 ≤ 0.1 、睾酮 ≤ 3.0 ng/mL、miR-223-3p > 3.192 、miR-17-5p > 3.556 是前列腺癌患者术后复发转移的危险因素($P < 0.05$),见表 4。

2.5 miR-223-3p、miR-17-5p 及血清 PSA 单独和联合检测对前列腺癌患者术后复发转移的预测价值 以复发转移组为阳性样本,未复发转移组组为阴性样本,绘制 ROC 曲线,分析结果显示,血清 miR-223-3p、miR-17-5p、PSA 单独检测预测前列腺癌患者术后复发转移的曲线下面积(AUC)为 0.783(95%CI: 0.585~0.975)、0.742(95%CI: 0.503~0.977)、0.722(95%CI: 0.479~0.964);3 项指标联合检测预测前列腺癌患者术后复发转移的 AUC 为 0.859(95%CI: 0.755~0.957),准确度为 0.853(99/116),均明显高于 3 指标单独检测。见表 5、图 1。

表 4 前列腺癌患者术后复发转移影响因素的 Cox 风险比例回归模型分析

自变量	赋值	β	SE	Wald	P	OR(95%CI)
常数	—	-0.114	0.062	3.373	0.066	—
临床分期	Ⅲ期赋值 1, I ~ II 期赋值 0	1.045	0.292	12.771	< 0.001	2.843(1.603~5.043)
Gleason 评分	> 7 分赋值 1, ≤ 7 分赋值 0	0.520	0.234	4.950	0.026	1.682(1.064~2.659)
血清 PSA	> 20.33 ng/mL 赋值 1, ≤ 20.33 ng/mL 赋值 0	0.706	0.309	5.228	0.022	2.025(1.106~3.708)
fPSA/tPSA	≤ 0.1 赋值 1, > 0.1 赋值 0	0.789	0.331	5.673	0.017	2.201(1.150~4.213)
睾酮	≤ 3.0 ng/mL 赋值 1, > 3.0 ng/mL 赋值 0	0.452	0.177	6.561	0.010	1.572(1.112~2.222)
miR-223-3p	> 3.192 赋值 1, ≤ 3.192 赋值 0	1.038	0.251	17.066	< 0.001	2.824(1.726~4.621)
miR-17-5p	> 3.556 赋值 1, ≤ 3.556 赋值 0	0.886	0.310	8.186	0.004	2.425(1.322~4.449)

注:—表示无此项。

表 5 血清 miR-223-3p、miR-17-5p、PSA 单独和联合检测对前列腺癌患者术后复发转移的预测价值

指标	AUC(95%CI)	cut off 值	灵敏度(n/n)	特异度(n/n)	约登指数	准确度(n/n)
miR-223-3p	0.783(0.585~0.975)	3.200	0.784(29/37)	0.785(62/79)	0.569	0.784(91/116)
miR-17-5p	0.742(0.503~0.977)	3.600	0.757(28/37)	0.722(57/79)	0.479	0.733(85/116)
PSA	0.722(0.479~0.964)	20.00 ng/mL	0.730(27/37)	0.709(56/79)	0.439	0.716(83/116)
3 项指标联合	0.859(0.755~0.957)	—	0.865(32/37)	0.848(67/79)	0.713	0.853(99/116)

注：—表示无此项。

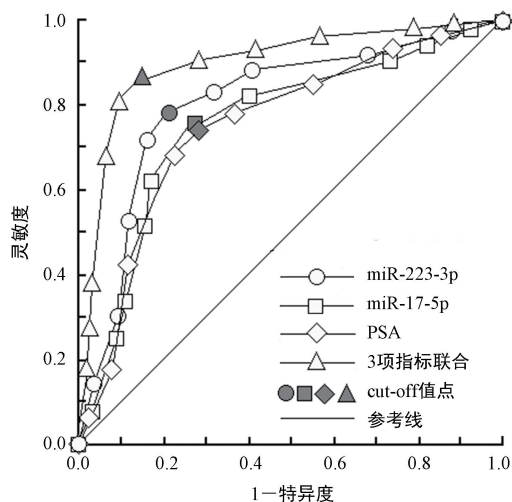


图 1 血清 miR-223-3p、miR-17-5p、PSA 单独和联合检测预测前列腺癌患者术后复发转移的 ROC 曲线

3 讨论

前列腺癌发生、发展是一个多因素、多基因参与的复杂过程，患者术后复发转移是造成患者死亡的重要原因之一^[10]。miRNA 是一类长度在 18~25 个核苷酸的内源性非编码小 RNA 分子，可与靶基因 mRNA 3' 端非编码序列结合，发挥转录后调控的作用^[11]。研究表明，在机体内 miRNA 可以调控多种细胞内信号转导通路，参与细胞增殖、凋亡、分化和迁移等过程，尤其是在恶性肿瘤发生、发展及复发转移中，miRNA 发挥重要的作用^[12-13]。

miR-223-3 是 miR-223 家族的重要成员，由一个独立的启动子转录。有报道显示，miR-223-3 主要在循环系统及肌细胞中高度表达，具有抑制成肌细胞增殖及促进成肌细胞分化的作用^[14-15]。近年来有学者发现，miR-223-3 可以调节肿瘤微环境及癌基因、抑癌基因的表达水平，进而调节肿瘤的发生、发展^[16]。目前研究表明，miR-223-3 在调节肿瘤发生、发展中具有促癌和抑癌两种作用^[17-18]。YUAN 等^[19]报道，在淋巴瘤细胞系中转染 miR-223-3，淋巴瘤细胞的生长速度、集落形成、迁移和侵袭性降低。戚欣等^[20]发现，在肝癌 SMMC-7721 细胞中，miR-223-3 水平升高，并通过靶向 RAC1 促进肝癌细胞增殖，抑制肝癌细胞凋亡，从而促进肝癌的发生。miR-17-5p 是 miR-17-92 簇中最重要的成员之一，是细胞增殖、自噬和凋亡等基本过程的重要调节因子^[21]。目前研究发现，miR-

17-5p 在乳腺癌^[22]、结直肠癌^[23]、肺癌^[24]和卵巢癌^[25]中呈高表达，其水平与肿瘤的侵袭性和对化疗药物治疗的反应性有关。本研究发现，观察组术前血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平明显高于对照组 ($P < 0.05$)，且复发转移组血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平也明显高于未复发转移组 ($P < 0.05$)，表明 miR-223-3p、miR-17-5p 可能促进前列腺癌的发生、发展，与前列腺癌术后复发转移及预后有关。推测其可能原因：PI3K/AKT 信号通路是肿瘤发生发展的重要信号通路，在前列腺癌中存在 PI3K/AKT 信号通路的异常激活，并影响基质金属蛋白酶的表达，后者起到降解细胞外基质，促进前列腺癌表皮细胞向间质细胞转化的作用；另外，PI3K/AKT 信号通路还可以促进肌动蛋白的细丝重构，提高肿瘤细胞的运动能力^[26]。郭金兰等^[27]报道，miR-17-5p 可以靶向 PI3K/AKT 信号通路，调控皮肤鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡。ZHU 等^[28]报道，在胰腺癌中，下调 microRNA-223 水平可抑制 PI3K/Akt/mTOR 信号通路的激活，从而抑制胰腺癌的发生。因此，本研究推测，miR-223-3p、miR-17-5p 可能激活 PI3K/AKT 信号通路，升高基质金属蛋白酶的活性，从而增加细胞外基质的降解，促进前列腺癌表皮细胞向间质细胞转化及肌动蛋白的细丝重构，进而促进前列腺癌的复发转移。

本研究结果显示，复发转移组临床分期为Ⅲ期、Gleason 评分 > 7 分、血清 PSA > 20.33 ng/mL、fPSA/tPSA ≤ 0.1 、睾酮 ≤ 3.0 ng/mL 的患者比例明显高于未复发转移组 ($P < 0.05$)。临床分期为Ⅲ期的患者肿瘤进展快，治疗难度大，术后发生复发转移的风险也较高^[23]。Gleason 评分是目前临床上广泛采用的前列腺癌组织分级方法，与前列腺癌的生物行为和预后具有很高的关联性，Gleason 评分 > 7 分为高危前列腺癌，患者术后发生复发转移的风险也较高^[29]。PSA 是一种含有 237 个氨基酸的多肽分子，正常情况下由前列腺产生，仅少量存在，具有分解精液中的主要胶状蛋白的作用^[30]。当发生前列腺疾病时，血清 PSA 水平会升高，其表达具有组织特异性^[31]。fPSA/tPSA、睾酮也是目前临床上诊断前列腺癌的重要指标，本研究结果表明上述指标与前列腺癌复发转移及患者预后有关。

miR-223-3p、miR-17-5p 水平升高可能通过调节肿瘤微环境及癌基因水平来提高前列腺癌的侵袭和转移能力^[32-33],而 PSA 是评价前列腺疾病的重要血清学标志物,提示 miR-223-3p、miR-17-5p 与血清 PSA 在评价前列腺癌上可能有很好的-一致性。本研究结果还显示,临床分期为 III 期、Gleason 评分 > 7 分、血清 PSA > 20.33 ng/mL、fPSA/tPSA ≤ 0.1、睾酮 ≤ 3.0 ng/mL、miR-223-3p > 3.192、miR-17-5p > 3.556 是前列腺癌患者术后复发转移的危险因素。因此,对于存在以上因素的前列腺癌患者应予以警惕,并有针对性的采取多学科协同治疗,以改善患者预后。ROC 曲线分析结果显示,miR-223-3p、miR-17-5p、PSA 单独检测预测前列腺癌术后复发转移均有较高的灵敏度、特异度,但值得注意的是在前列腺炎、良性前列腺疾病中也可能出现 PSA 水平升高,临床上应注意鉴别^[34],故常采用 3 项指标联合检测,以改善对前列腺癌术后复发转移预测的准确性。

综上所述,血清 miR-223-3p、miR-17-5p 水平与前列腺癌患者术后复发转移有关,二者对前列腺癌术后复发转移的预测具有较高价值。临床分期、Gleason 评分和血清 PSA、miR-223-3p、miR-17-5p 水平升高,以及 fPSA/tPSA、睾酮水平降低是前列腺癌患者术后复发转移的危险因素,对存在这些危险因素的患者,应早期给予综合治疗,以改善患者预后。

参考文献

- [1] 陈宏达,郑荣寿,王乐,等. 2019 年中国肿瘤流行病学研究进展[J]. 中华疾病控制杂志,2020,24(4):373-379.
- [2] LEE D, LEE C, KWON T, et al. Clinical features and prognosis of prostate cancer with high-grade prostatic intraepithelial neoplasia[J]. Korean J Urol, 2015, 56(8): 565-571.
- [3] CHEN L, HEIKKINEN L, WANG C, et al. Trends in the development of miRNA bioinformatics tools [J]. Brief Bioinform, 2019, 20(5):1836-1852.
- [4] 戚欣,王会子,陈旭东,等. miR-223-3p 通过靶向 RAC1 调控肝细胞癌 SMMC-7721 细胞的增殖和凋亡[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27(6):664-670.
- [5] 崔士猛,杜渐,罗海峰,等. 长链非编码 RNA PVT1 通过 miR-17-5p 调控肝癌细胞增殖与迁移的机制研究[J]. 安徽医科大学学报,2020,55(6):932-936.
- [6] 郑培明,高慧洁,李俊蒙,等. 巨噬细胞外泌体源 miR-223 对胃癌细胞转移能力的影响[J]. 中华医学杂志,2020, 100(22):1750-1755.
- [7] 凌旭坤,谢文鸿,张喆,等. miR-17-5p 通过下调肌球蛋白调节轻链相互作用蛋白促进结肠癌细胞增殖和转移的机制研究[J]. 实用医学杂志,2020,36(24):3338-3343.
- [8] 陈孝平,汪建平. 外科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:563.
- [9] 叶定伟,周芳坚. 前列腺癌根治术后复发的诊断和治疗[J]. 中国癌症杂志,2007,17(3):193-198.
- [10] 刘云,甘为,张正龙,等. miR-182 在前列腺癌组织中的表达及其对前列腺癌细胞增殖和凋亡的影响[J]. 现代生物医学进展,2018,18(9):1674-1678.
- [11] GEBERT L F R, MACRAE I J. Regulation of microRNA function in animals[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2019, 20(1):21-37.
- [12] ZHU J, LIU B, WANG Z, et al. Exosomes from nicotine-stimulated macrophages accelerate atherosclerosis through miR-21-3p/PTEN-mediated VSMC migration and proliferation[J]. Theranostics, 2019, 9(23): 6901-6919.
- [13] ZHANG J, XU Y, LIU H, et al. MicroRNAs in ovarian follicular atresia and granulosa cell apoptosis[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2019, 17(1):9.
- [14] SINGH S, DE RONDE M W J, KOK M G M, et al. MiR-223-3p and miR-122-5p as circulating biomarkers for plaque instability[J]. Open Heart, 2020, 7(1):e001223.
- [15] LI G, LUO W, ABDALLA B A, et al. MiRNA-223 upregulated by MYOD inhibits myoblast proliferation by repressing IGF2 and facilitates myoblast differentiation by inhibiting ZEB1[J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10):e3094.
- [16] 李伦,兴成娟,丛玲,等. miR-223-3p 靶向上皮细胞转化序列 2 基因调控胃癌细胞周期和凋亡的相关性研究[J]. 世界华人消化杂志,2018,26(2):71-79.
- [17] 何卫华,李军英,吉艳梅. 微 RNA-223-3p 通过下调 FAM98A 对宫颈癌细胞增殖和凋亡的影响和机制[J]. 中华生物医学工程杂志,2019,25(5):578-583.
- [18] WAN L, YUAN X, LIU M, et al. MiRNA-223-3p regulates NLRP3 to promote apoptosis and inhibit proliferation of hep3B cells[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(3):2429-2435.
- [19] YUAN J, ZHANG Q, WU S, et al. MiRNA-223-3p affects mantle cell lymphoma development by regulating the CHUK/NF-κB2 signaling pathway[J]. Onco Targets Ther, 2021, 14(0):1553-1564.
- [20] 戚欣,王会子,陈旭东,等. miR-223-3p 通过靶向 RAC1 调控肝细胞癌 SMMC-7721 细胞的增殖和凋亡[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2020,27(6):664-670.
- [21] DELLAGO H, BOBBILI M R, GRILLARI J. MicroRNA-17-5p: at the crossroads of cancer and aging-a mini-review [J]. Gerontology, 2017, 63(1):20-28.
- [22] 郑丽华,王昕仪,赵亚恒,等. miR-17-5p 在乳腺癌组织中的表达及与预后的相关性研究[J]. 河北医药,2020, 42(16):2410-2414.
- [23] KIM T W, LEE Y S, YUN N H, et al. MicroRNA-17-5p regulates EMT by targeting vimentin in colorectal cancer [J]. Br J Cancer, 2020, 123(7):1123-1130.
- [24] CHATTERJEE A, CHATTOPADHYAY D, CHAKR ABARTI G. MiR-17-5p downregulation contributes to paclitaxel resistance of lung cancer cells(下转第 2744 页)

- nopathy risk; a meta-analysis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021,13(4):5136-5149.
- [5] PRIYA S S, SANKARAN R, RAMALINGAN S, et al. Genotype phenotype correlation of genetic polymorphism of PPAR gamma gene and therapeutic response to pioglitazone in type 2 diabetes mellitus-a pilot study[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016,10(2):11-14.
- [6] CATALDI S, COSTA V, CICCODICOLA A, et al. PPAR γ and diabetes: beyond the genome and towards personalized medicine[J]. *Curr Diab Rep*, 2021,21(6):1-15.
- [7] HONG F, XU P F, ZHAI Y G. The opportunities and challenges of peroxisome proliferator-activated receptors ligands in clinical drug discovery and development[J]. *Int J Mol Sci*, 2018,19(8):2189-2218.
- [8] STRYJECKI C, PERALTA-ROMERO J, ALYASS A, et al. Association between PPAR- γ 2 Pro12Ala genotype and insulin resistance is modified by circulating lipids in Mexican children[J]. *Sci Rep*, 2016,6(1):24472.
- [9] SAREMI L, LOTFIPANAH S, MOHAMMADI M, et al. The Pro12Ala polymorphism in the PPAR- γ 2 gene is not associated with an increased risk of NAFLD in Iranian patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019,24(12):1276-1284.
- [10] 李秀丽, 章琳, 李影娜, 等. PPAR γ _2 基因 Pro12Ala 多态性与 2 型糖尿病及其一级亲属血脂的相关性研究[J]. *西安交通大学学报(医学版)*, 2013,34(05):632-636.
- [11] SZKUP M, OWCZAREK A J, SCHNEIDER-MATYKA D, et al. Associations between the components of metabolic syndrome and the polymorphisms in the peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ), the fat mass and obesity-associated (FTO), and the melanocortin-4 receptor (MC4R) genes[J]. *Aging (Albany NY)*, 2018,10(1):72-82.
- [12] CARRILLO-VENZOR M A, ERIVES-ANCHONDO N R, MORENO-GONZÁLEZ J G, et al. Pro12Ala PPAR- γ 2 and +294T/C PPAR- δ polymorphisms and association with metabolic traits in teenagers from Northern Mexico[J]. *Genes (Basel)*, 2020,11(7):776.
- [13] CHEN S H, YANG H, CHEN Y S, et al. Association between serum uric acid levels and dyslipidemia in Chinese adults: a cross-sectional study and further meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020,99(11):e19088.
- [14] KEERMAN M, YANG F, HU H, et al. Mendelian randomization study of serum uric acid levels and diabetes risk: evidence from the Dongfeng-Tongji cohort[J]. *BMJ Open Diabetes Res Care*, 2020,8(1):e000834.
- [15] SON M, SEO J, YANG S. Association between dyslipidemia and serum uric acid levels in Korean adults: Korea national health and nutrition examination survey 2016-2017[J]. *PLoS ONE*, 2020,15(2):e0228684.
- (收稿日期:2022-01-11 修回日期:2022-08-19)
-
- (上接第 2739 页)
- through altering beclin1 expression[J]. *PLoS One*, 2014,9(4):e95716.
- [25] 王颖, 倪健彬. 血清 miR-17-5p 在卵巢癌患者中的表达及预后价值[J]. *实用癌症杂志*, 2020,35(5):721-723.
- [26] 张瑶, 李家合. PI3K/AKT 信号通路与前列腺癌关系的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2021,27(2):153-157.
- [27] 郭金兰, 甘才斌, 张洁, 等. miR-17-5p 靶向 PI3K/AKT 信号通路调控皮肤鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡的机制[J]. *中国老年学杂志*, 2021,41(12):2599-2603.
- [28] ZHU J, LV J, CHEN J, et al. Down-regulated microRNA-223 or elevated ZIC1 inhibits the development of pancreatic cancer via inhibiting PI3K/Akt/mTOR signaling pathway activation[J]. *Cell Cycle*, 2020,19(21):2851-2865.
- [29] COSMA G, ACAMPORA G, BROWN D, et al. Prediction of pathological stage in patients with prostate cancer: a neuro-fuzzy model[J]. *PLoS One*, 2016,11(6):e0155856.
- [30] VAN LEENDERS G J L H, VAN DER KWAST T H, GRIGNON D J, et al. The 2019 international society of urological pathology (ISUP) consensus conference on grading of prostatic carcinoma[J]. *Am J Surg Pathol*, 2020,44(8):e87-e99.
- [31] 韩磊, 王辉, 钱磊, 等. HMGB1 和 PSA 联合检测对前列腺癌诊断价值的研究[J]. *检验医学与临床*, 2021,18(5):625-627,631.
- [32] HOSSEINI M, KHATAMIANFAR S, HASSANIAN S M, et al. Exosome-encapsulated microRNAs as potential circulating biomarkers in colon cancer[J]. *Curr Pharm Des*, 2017,23(11):1705-1709.
- [33] FAN M, SETHURAMAN A, BROWN M, et al. Systematic analysis of metastasis-associated genes identifies miR-17-5p as a metastatic suppressor of basal-like breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014,146(3):487-502.
- [34] 刘洪久, 郭磊, 陈延, 等. 经尿道前列腺等离子双极电切术治疗良性前列腺增生对患者血清 PSA、PGI2 水平及术后性功能、生活质量的影响[J]. *中国性科学*, 2021,30(1):15-18.
- (收稿日期:2021-11-24 修回日期:2022-07-17)