

• 论 著 •

血清 miRNA-21-5p、miRNA-5189-5p 表达水平对行根治性前列腺切除术老年前列腺癌患者预后的评估价值*

符红霞¹, 周治彦¹, 王声兴¹, 韩一南²

海南医学院第一附属医院: 1. 泌尿外科; 2. 手术室, 海南海口 570102

摘要:目的 分析血清微小 RNA(miRNA)-21-5p、miRNA-5189-5p 表达水平对行腹腔镜根治性前列腺切除术(LRP)的老年前列腺癌患者预后的评估价值。方法 选取 2014 年 1 月至 2018 年 9 月该院收治的行 LRP 治疗的 213 例老年前列腺癌患者作为研究对象, 根据 5 年随访结局将患者分为预后优良组(87 例)和预后不良组(126 例)。收集患者术前临床基线资料及血清 miRNA-21-5p、miRNA-5189-5p 表达水平。采用 Logistic 回归分析筛选影响患者预后的因素, 并以独立危险因素构建预后预测模型, 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析其预测价值。结果 多因素 Logistic 回归分析结果显示, 患者血清前列腺特异性抗原(PSA)水平、切缘阳性、血清 miRNA-21-5p 与 miRNA-5189-5p 表达水平均为行 LRP 的老年前列腺癌患者预后的独立危险因素($P<0.05$), 以独立危险因素构建联合预测模型, 各因素单独预测行 LRP 的老年前列腺癌患者预后的曲线下面积均小于 4 项联合($P<0.05$)。结论 血清 miRNA-21-5p、miRNA-5189-5p 表达水平对行 LRP 的老年前列腺癌患者预后的预测具有较高价值。

关键词: miRNA-21-5p; miRNA-5189-5p; 前列腺癌; 根治性前列腺切除术; 预后; 预测模型**DOI:** 10.3969/j.issn.1673-4130.2024.17.013**中图法分类号:** R737.25**文章编号:** 1673-4130(2024)17-2113-04**文献标志码:** A

Prognostic value of serum miRNA-21-5p and miRNA-5189-5p expression levels in elderly patients with prostate cancer after radical prostatectomy*

FU Hongxia¹, ZHOU Zhiyan¹, WANG Shengxing¹, HAN Yinan²

1. Department of Urinary Surgery; 2. Department of Operating Room, the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College, Haikou, Hainan 570102, China

Abstract: **Objective** To analyze the prognostic value of serum microRNA(miRNA)-21-5p and miRNA-5189-5p expression levels in elderly patients with prostate cancer after laparoscopic radical prostatectomy (LRP). **Methods** A total of 213 elderly prostate cancer patients treated with LRP from January 2014 to September 2018 in the First Affiliated Hospital of Hainan Medical College were retrospectively selected as the study objects. According to the 5-year follow-up outcome, the patients were divided into good prognosis group (87 cases) and poor prognosis group (126 cases). The preoperative clinical baseline data and the expression levels of serum miRNA-21-5p and miRNA-5189-5p were collected. Logistic regression analysis was used to screen the factors affecting the prognosis of patients. The prognostic prediction model was constructed with independent risk factors, and the predictive value was analyzed by drawing receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Multivariate Logistic regression analysis showed that serum prostate specific antigen (PSA) level, positive incisional margin, and expression levels of miRNA-21-5p and miRNA-5189-5p were independent risk factors for the prognosis of elderly prostate cancer patients receiving LRP ($P<0.05$). The combined prediction model was established based on independent risk factors, and the area under the curve of each factor alone predicting prognosis of elderly prostate cancer patients receiving LRP was less than that of four combined prediction ($P<0.05$). **Conclusion** The expression levels of serum miRNA-21-5p and miRNA-5189-5p are of high value in predicting the prognosis of elderly prostate cancer patients after LRP.

Key words: miRNA-21-5p; miRNA-5189-5p; prostate cancer; radical prostatectomy; prognosis; prediction model

* 基金项目: 海南省自然科学基金高层次人才项目(821RC696)。

作者简介: 符红霞, 女, 主治医师、副主任技师, 主要从事性学科及泌尿系结石方面研究。

目前,前列腺癌是男性泌尿系统常见恶性肿瘤之一,是全球第二大诊断癌症类型,也是男性癌症相关死亡最常见的原因^[1]。我国流行病学调查研究显示,前列腺癌发病与患者年龄密切相关,并认为 60 岁后前列腺癌发病率快速上升可能是由于人口老年化加剧所致^[2]。腹腔镜根治性前列腺切除术(LRP)是目前国内外公认的最有效的治疗老年局限性前列腺癌的方法,可防止潜在致死的前列腺癌细胞克隆进一步转移,且随着老年人口结构的变化,LRP 对许多前列腺癌而言仍然是一个重要而有用的选择^[3]。临床实践中,因患者盆腔结构复杂,手术完全切除病灶的难度大,患者术后易出现肿瘤残留或复发等情况,对患者预后产生不良影响^[4]。故及时评估行 LRP 患者的预后情况,对患者 LRP 后生命质量的影响具有积极意义。微小 RNA(miRNA)在细胞代谢、增殖、分化、应激、炎症和凋亡等生物学过程中发挥着重要的调节作用^[5]。本研究将探讨老年前列腺癌患者血清 miRNA-21-5p、miRNA-5189-5p 表达水平与 LRP 预后的关系,并分析其表达水平对预后的影响,为不良预后高风险患者的筛选提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选取 2014 年 1 月至 2018 年

9 月海南医学院第一附属医院收治的行 LRP 治疗的 213 例老年前列腺癌患者为研究对象,年龄 63~86 岁,平均(76.69±6.99)岁;确诊前列腺癌 1~3 个月,平均病程(2.02±0.79)个月。纳入标准:(1)经病理学检查确诊;(2)临床资料保存完整;(3)初次确诊接受治疗;(4)行 LRP 治疗。排除标准:(1)合并心、肺、肾等主要器官严重功能障碍;(2)合并其他肿瘤疾病;(3)中断治疗或失访;(4)LRP 前接受放/化疗。所有患者知情并签署知情同意书,本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

1.2.1 实时荧光定量 PCR(RT-qPCR)检测 (1)通过 TRIzol 试剂(德国 Life Technologies 公司)提取细胞总 RNA;(2)采用紫外可见分光光度计测量(260 和 280 nm 处的吸光度)并确定总 RNA 的质量并调整其质量浓度;(3)使用 M-MLV 逆转录酶将 miRNA 逆转录为 cDNA。正、反向引物均由生工生物工程(上海)股份有限公司合成,其中 U6 为内参,引物序列见表 1。(4)采用 SYBR Green RT-qPCR 预混液进行定量 PCR。以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 值表示 miRNA 相对表达量,实验重复 3 次取平均值。

表 1 引物列表(5'-3')

项目	正向	反向
U6	5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'	5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'
miRNA-21-5p	5'-AAGAGCGTTAGCTTATCAGACTG-3'	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'
miRNA-5189-5p	5'-AAGAAGATCTGGGCACAGGC-3'	5'-GTGCAGGGTCCGAGGT-3'

1.2.2 随访 随访信息通过电话或与临床医师沟通获取,随访起始日期为患者手术日期,终止日期为患者死亡或随访计划结束。随访频率:2 年内随访频率为治疗结束后每 2~3 个月 1 次,2 年后随访频率每 6 个月 1 次。随访情况记录:将去势抵抗、复发及死亡记作预后不良,存活并无复发与趋势抵抗记作预后优良。5 年随访结果显示,213 例患者中,预后优良患者 87 例,不良预后患者 126 例,其中去势抵抗 53 例,复发 68 例,死亡 5 例。根据随访结果将患者分为预后优良组(87 例)和预后不良组(126 例)。

1.2.3 影响因素分析 收集患者临床资料,包括患者年龄、体重指数(BMI)、婚姻状况、吸烟史、饮酒史、文化程度、合并基础疾病、肿瘤最大径、Gleason 评分、临床 T 分期、血清前列腺特异性抗原(PSA)水平、肿瘤侵犯精囊、切缘阳性、血清 miRNA-21-5p 与 miRNA-5189-5p 水平、白蛋白、血红蛋白、血小板、皮下脂肪厚度(SFT)、前列腺周围脂肪面积(PFA)等因素变量。行组间单因素分析确定影响患者预后的相关因素,进一步行二元 Logistic 回归多因素分析以筛选影响患者预后质量的独立危险因素。以独立危险因素

构建预后预测模型,并通过受试者工作特征(ROC)曲线分析预测价值。

1.3 统计学处理 采用 SPSS21.0 软件对患者的资料进行处理。符合正态性分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;计数资料采用 *n*(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;采用 Logistic 回归分析独立影响因素;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析预测价值。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 影响 LRP 治疗老年前列腺癌患者预后的单因素分析 单因素分析结果显示,Gleason 评分、临床 T 分期、血清前列腺癌特异性抗原(PSA)水平、肿瘤侵犯精囊、切缘阳性率、血清 miRNA-21-5p 与 miRNA-5189-5p 水平均为影响老年前列腺癌患者 LRP 治疗预后的相关因素($P<0.05$)。见表 2。

2.2 影响 LRP 治疗老年前列腺癌患者 LRP 预后的多因素分析 以单因素分析结果中差异有统计学意义的因素为自变量,随访记录预后结局为因变量,行多因素二元 Logistic 回归分析。对影响老年前列腺癌患者 LRP 预后的相关因素行多因素二元 Logistic

回归分析结果提示,患者血清 PSA 水平、切缘阳性、血清 miRNA-21-5p 与 miRNA-5189-5p 表达水平均为影响患者 LRP 预后质量的独立危险因素($P < 0.05$)。见表 3。

2.3 预测模型构建与评价 以多因素分析结果中的影响因素为基础建立联合预测模型 Logit(P),绘制 ROC 曲线,结果显示,各因素单独预测 LRP 治疗老年前列腺癌患者预后的曲线下面积(AUC)均小于 4 项联合预测模型($P < 0.05$),见表 4。

表 2 影响 LRP 治疗前列腺癌患者预后的单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	预后优良组 ($n=87$)	预后不良组 ($n=126$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	75.23±6.80	73.91±7.23	1.360	0.175
BMI(kg/m ²)	22.87±3.76	23.17±2.72	0.676	0.500
婚姻状况			2.516	0.284
未婚	3(3.45)	5(3.97)		
已婚	72(82.76)	93(73.81)		
丧偶/离异	12(13.79)	28(22.22)		
吸烟史	34(39.08)	62(49.21)	2.132	0.144
饮酒史	40(45.98)	71(56.35)	2.219	0.136
文化程度			1.406	0.495
初中及以下	57(65.52)	73(57.94)		
高中或中专	22(25.29)	41(32.54)		

续表 2 影响 LRP 治疗前列腺癌患者预后的单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	预后优良组 ($n=87$)	预后不良组 ($n=126$)	t/χ^2	P
大专以上	8(9.19)	12(9.52)		
合并基础疾病			0.984	0.805
糖尿病	34(39.08)	51(40.48)		
高血压	21(24.14)	24(19.05)		
高血脂	12(13.79)	17(13.49)		
其他	20(22.99)	34(26.98)		
肿瘤最大径(cm)	3.59±1.06	3.79±0.99	1.459	0.146
Gleason 评分(分)	7.57±1.29	8.01±1.38	2.315	0.022
临床 T 分期			4.677	0.031
T1/T2 期	49(56.32)	52(41.27)		
T3 期	38(43.68)	74(58.73)		
PSA(ng/mL)	17.42±3.97	23.12±4.37	9.707	<0.001
肿瘤侵犯精囊	32(36.78)	65(51.59)	4.549	0.033
切缘阳性	8(9.20)	43(34.13)	17.566	<0.001
miRNA-21-5p	3.99±1.80	5.06±2.25	3.736	<0.001
miRNA-5189-5p	0.88±0.37	2.37±1.03	12.878	<0.001
白蛋白(g/L)	32.14±12.64	29.46±8.45	1.855	0.065
血红蛋白(g/L)	127.56±17.07	124.81±18.14	1.114	0.267
血小板计数($\times 10^9/L$)	229.28±89.98	230.20±91.13	0.073	0.942
SFT(cm)	2.75±0.98	2.80±0.79	0.411	0.681
PFA(cm ²)	65.39±9.51	63.15±8.75	1.772	0.078

表 3 影响 LRP 治疗老年前列腺癌患者 LRP 预后的多因素分析							
因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	OR	95%CI		P
					下限	上限	
Gleason 评分	0.348	0.187	3.464	1.416	0.982	2.041	0.063
临床 T 分期	0.465	0.522	0.793	1.592	0.572	4.431	0.373
PSA	0.330	0.081	16.570	1.390	1.186	1.630	<0.001
肿瘤侵犯精囊	0.771	0.527	2.144	2.163	0.770	6.074	0.143
切缘阳性	1.905	0.644	8.762	6.721	1.904	23.729	0.003
miRNA-21-5p	0.313	0.136	5.266	1.368	1.047	1.787	0.022
miRNA-5189-5p	2.791	0.539	26.771	16.300	5.662	46.920	<0.001
常量	-15.202	2.857	28.308	—	—	—	<0.001

注:赋值:预后优良=0,预后不良=1;Gleason 评分=实际值;临床 T 分期 T1/T2 期=0,T3 期=1;PSA=检测值;肿瘤侵犯精囊否=0,是=1;切缘阳性否=0,是=1;miRNA-21-5p=检测值;miRNA-5189-5p=检测值;—表示此项无数据。

表 4 各因素对 LRP 治疗老年前列腺癌患者 LRP 预后的预测价值							
因素	AUC	约登指数	cut-off 值	标准误差	95%CI		P
					下限	上限	
PSA	0.832	0.52	20.13 ng/mL	0.027	0.779	0.886	<0.001
切缘阳性	0.625	0.249	0.50	0.038	0.550	0.699	0.002
miRNA-21-5p	0.649	0.278	4.77	0.037	0.575	0.722	<0.001
miRNA-5189-5p	0.913	0.775	1.53	0.020	0.874	0.952	<0.001
4 项联合预测	0.958	0.811	-2.41	0.012	0.934	0.981	<0.001

注:4 项联合预测的 cut-off 值为 Logit(P)预测模型虚拟值。

3 讨 论

作为男性常见恶性肿瘤之一,前列腺癌即使在早期及时发现并接受根治性手术治疗,亦仍有较高的

复发率导致不良预后^[6]。据相关研究统计,前列腺癌行根治性切除术后有 25% 的患者发生生化复发^[7]。LRP 因微创、术后恢复快及并发症少等特点在临床上

被广泛应用,亦易于被患者所接受,但 LRP 治疗容易出现切缘阳性现象,易发生周围组织浸润、远处转移等不良预后事件^[8-9]。LRP 术后患者局部复发或远处转移前首先表现为 PSA 水平升高^[10]。本研究结果提示,切缘阳性与 PSA 水平均是影响老年前列腺癌患者 LRP 预后的独立危险因素,与既往研究结论相符^[11-12]。

miRNA 是长度在 22 个核苷酸左右的内源性非编码小分子 RNA,其通过与靶基因 mRNA 的 3'-UTR 结合,可实现靶基因 mRNA 翻译的抑制与靶基因 mRNA 降解下调靶基因的表达水平的促进^[13]。有研究表明,miRNA 可以充当肿瘤抑制因子或致癌基因,驱动癌症的发生与发展^[14-15]。有研究显示,EB 病毒阳性人群的血清中的 miR-21-5p 水平显著升高^[16],人瘤病毒和 EB 病毒合并感染是前列腺癌发生的病因学因素^[17]。EB 病毒在人群中具有普遍感染性,约 90% 的人群感染 EB 病毒后为无临床症状的隐性感染^[18]。故分析认为,血清 miR-21-5p 水平的高表达预示着 EB 病毒阳性风险,对前列腺癌的发生、LRP 预后不良等有间接评估价值。miRNA-5189-5p 是来自 16 号染色体的片段,蔡鹏等^[19]研究发现,miR-21-5p 与 miRNA-5189-5p 有成为前列腺癌诊断标志物的潜能。本研究中,ROC 曲线分析发现预测模型对应 AUC 为 0.958,因此认为预测模型对老年前列腺癌 LRP 预后具有较高预测价值,在临床可依据老年前列腺癌患者的血清 miRNA-21-5p、miRNA-5189-5p 等临床资料制订针对性治疗方案,以改善患者预后。但本研究为回顾性、单中心研究,有待通过多中心、大样本量研究对本研究结果进行验证。

综上所述,血清 miRNA-21-5p、miRNA-5189-5p 表达水平对老年 LRP 预后的预测具有较高价值,二者联合切缘阳性与 PSA 可提高对预后结果的预测效能。

参考文献

[1] LI C, WAN Z Q, ZHENG D B, et al Effects of laparoscopic radical prostatectomy on wound infection of surgery in patients with prostate cancer: a meta-analysis [J]. Int Wound J, 2024, 21(2): e14774.

[2] 刘灿, 李想, 王雷, 等. 2005—2014 年中国前列腺癌流行特征[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(7): 806-811.

[3] COSTELLO A J. Considering the role of radical prostatectomy in 21st century prostate cancer care[J]. Nat Rev Urol, 2020, 17(3): 177-188.

[4] WU R, HU M, ZHANG P. Predictive value of systematic immune-inflammation index combined with Ki-67 index on prognosis of prostate cancer patients after laparoscopic radical prostatectomy[J]. BMC Urol, 2023, 23(1): 210.

[5] KOPCHO S, MCDEW-WHITE M, NAUSHAD W, et al. SIV infection regulates compartmentalization of circulating blood plasma mirnas within extracellular vesicles (EVs) and extracellular condensates (ECs) and decreases

EV-associated miRNA-128 [J]. Viruses, 2023, 15 (3): 622.

[6] RASMUSSEN M, FREDSE J, SALACHAN P V, et al. Stroma-specific gene expression signature identifies prostate cancer subtype with high recurrence risk [J]. NPJ Precis Oncol, 2024, 8(1): 48.

[7] HU B, ZHANG X, ZHU S, et al. Identification and validation of an individualized metabolic prognostic signature for predicting the biochemical recurrence of prostate cancer based on the immune microenvironment[J]. Eur J Med Res, 2024, 29(1): 92.

[8] BEJRANANDA T, KARNJANAWANICHKUL W, TANTHANUCH M. Comparison of perioperative, functional, and oncological outcomes of transperitoneal and extraperitoneal laparoscopic radical prostatectomy[J]. Minim Invasive Surg, 2023, 2023: 3263286.

[9] 高歌, 张志栋, 贾楠, 等. 胃癌根治术后切缘阳性患者的临床病理特征和预后分析[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(5): 237-243.

[10] HU C, QIAO X, HU C, et al. The practical clinical role of machine learning models with different algorithms in predicting prostate cancer local recurrence after radical prostatectomy[J]. Cancer Imaging, 2024, 24(1): 23.

[11] 张华锋, 夏刚, 李春荣. 根治性前列腺切除术前白蛋白/球蛋白比值对局限性前列腺癌患者预后的影响[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(8): 759-762.

[12] BEJRANANDA T, PLIENSIRI P. Prediction of biochemical recurrence after laparoscopic radical prostatectomy [J]. BMC Urol, 2023, 23(1): 183.

[13] KOCH P F, LUDWIG K, KRENZIEN F L, et al. miRNA as potential biomarkers after liver transplantation: a systematic review [J]. Transplant Rev (Orlando), 2024, 38 (2): 100831.

[14] KARABULUT S, ŞEN S, SOYDINÇ H O, et al. Investigation of the potential of miRNA candidates as non-invasive biomarkers for the diagnosis and follow-up of colorectal cancer[J]. Pathol Res Pract, 2024, 254: 155094.

[15] ENDALE H T, MARIYE Y F, NEGASH H K, et al. MiRNA in cervical cancer: diagnosis to therapy: systematic review[J]. Heliyon, 2024, 10(3): e24398.

[16] KOLEŠNIK M, MALM M, DROP B, et al. MiRNA-21-5p as a biomarker in EBV-associated oropharyngeal cancer [J]. Ann Agric Environ Med, 2023, 30(1): 77-82.

[17] NAHAND J S, KHANALIHA K, MIRZAEI H, et al. Possible role of HPV/EBV coinfection in anoikis resistance and development in prostate cancer[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1): 926.

[18] 王红霞, 张月华, 刘敏, 等. EB 病毒 DNA 载量与患儿机体免疫及肝肾功能的相关性研究[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(3): 317-321.

[19] 蔡鹏, 吴叶晨, 陈曦, 等. 血浆微 RNA 联合检测在前列腺癌中的诊断价值[J]. 海军军医大学学报, 2023, 44(1): 14-20.