

• 论 著 •

前列腺癌组织中 ABCC4、miR-125b-5p 表达水平与患者术后预后的关系*

贾 媛,王洪福[△],刘 楠,尹 凯,齐文千
黄骅市人民医院泌尿外科,河北黄骅 061100

摘 要:目的 探究前列腺癌(PCa)组织中三磷酸腺苷结合盒转运体 C4(ABCC4)、微小 RNA-125b-5p(miR-125b-5p)表达水平与患者术后 3 年内生存的关系。方法 选取 2017 年 11 月至 2020 年 2 月在该院确诊的 PCa 患者 60 例,术中收集 PCa 组织(PCa 组)和癌旁组织(对照组)。检测样本中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平及 ABCC4 的表达情况;对患者术后随访 3 年。分析 PCa 组织中 ABCC4 mRNA 和 miR-125b-5p 表达水平的相关性,二者与临床病理特征及预后的关系,影响 PCa 患者预后的因素,二者对患者 3 年内生存的预测价值。结果 PCa 组 ABCC4 mRNA 表达水平和阳性表达率高于对照组,miR-125b-5p 表达水平低于对照组($P<0.05$);PCa 组织中 ABCC4 mRNA 与 miR-125b-5p 表达水平呈负相关($P<0.05$);PCa 组织 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平与肿瘤分期、血清前列腺特异性抗原、Gleason 评分、肿瘤转移有关($P<0.05$);ABCC4 mRNA 高表达组、miR-125b-5p 低表达组患者 3 年累积生存率分别低于 ABCC4 mRNA 低表达组、miR-125b-5p 高表达组($P<0.05$);死亡组 PCa 组织中 ABCC4 mRNA 表达水平高于生存组,miR-125b-5p 表达水平低于生存组($P<0.05$);ABCC4 mRNA 表达偏高、miR-125b-5p 表达偏低是 PCa 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$);相较于 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 各自单独预测 PCa 患者 3 年内生存的曲线下面积(AUC),二者联合检测的 AUC 更高($P<0.05$)。结论 ABCC4 在 PCa 患者癌组织中呈高表达,miR-125b-5p 呈低表达,二者联合检测对 PCa 患者 3 年内生存有较高预测效能。

关键词:前列腺癌; 三磷酸腺苷结合盒转运体 C4; 微小 RNA-125b-5p; 相关性; 预后; 预测效能

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2024.10.002 中图法分类号:R737.25

文章编号:1673-4130(2024)10-1159-07 文献标志码:A

Relationship between the expression level of ABCC4 and miR-125b-5p in prostate cancer tissues and postoperative prognosis*

JIA Yuan, WANG Hongfu[△], LIU Nan, YIN Kai, QI Wenqian

Department of Urology, Huanghua People's Hospital, Huanghua, Hebei 061100, China

Abstract: **Objective** To explore the relationship between the expression levels of adenosine triphosphate binds to the box transporter C4 (ABCC4) and microRNA-125b-5p (miR-125b-5p) and survival 3 years after surgery in prostate cancer (PCa) tissue. **Methods** A total of 60 patients with PCa diagnosed in Huanghua People's Hospital from November 2017 to February 2020 were selected, and PCa tissues (PCa group) and paracancer tissues (control group) were collected intraoperatively. The expression levels of ABCC4 mRNA, miR-125b-5p and ABCC4 in the samples were detected; the patients were followed up for 3 years. The correlation between the expression levels of ABCC4 mRNA and miR-125b-5p in PCa tissues, their relationship with clinicopathological features and prognosis, and the factors affecting the prognosis of PCa patients, the predictive value of both for 3-year survival of patients were analyzed. **Results** The expression level and positive rate of ABCC4 mRNA in PCa group were higher than those in control group, and the expression level of miR-125b-5p was lower than that in control group, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). The expression level of ABCC4 mRNA and miR-125b-5p in PCa tissue was negatively correlated ($P<0.05$). The expression level of ABCC4 mRNA and miR-125b-5p in PCa tissue was related to tumor stage, serum prostate specific antigen, Gleason score and tumor metastasis ($P<0.05$). The 3-year cumulative survival rate of patients in the ABCC4 mRNA high expression group and the miR-125b-5p low expression group was lower than that in the

* 基金项目:河北省医学科学研究课题计划项目(20211262)。

作者简介:贾媛,女,主治医师,主要从事泌尿系统肿瘤诊治方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail:40942715@qq.com。

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1176.R.20240418.1124.004.html> (2024-04-23)

ABCC4 mRNA low expression group and the miR-125b-5p high expression group, respectively, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The expression level of ABCC4 mRNA in the PCa tissue in death group was higher than that in survival group, and the expression level of miR-125b-5p was lower than that in survival group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). High expression of ABCC4 mRNA and low expression of miR-125b-5p were independent risk factors for poor prognosis in PCa patients ($P < 0.05$). Compared to the area under the curve (AUC) predicted by ABCC4 mRNA and miR-125b-5p alone for 3-year survival in PCa patients, the combined prediction of the two had a higher AUC ($P < 0.05$). **Conclusion** ABCC4 is highly expressed and miR-125b-5p is low expressed in PCa patients' cancer tissues, and the combination of the two has a high predictive power for 3-year survival in PCa patients.

Key words: prostate cancer; adenosine triphosphate binds to the box transporter C4; microRNA-125b-5p; correlation; prognosis; predictive performance

前列腺癌(PCa)是男性最常见的癌症之一,也是世界上第六大癌症特异性死亡原因,已经成为严重的公共卫生问题^[1]。在美国,2017 年新确诊病例超过 16.1 万例,PCa 是美国男性癌症相关死亡率的主要原因之一^[2]。尽管 PCa 的发病率较高,但其发生、发展的确切机制仍不清楚,从正常前列腺上皮细胞向恶性前列腺上皮细胞的转变涉及多种分子途径的基因水平改变,因此,更好地了解 PCa 发病的机制可能有助于判断预后及开发新的治疗方法。三磷酸腺苷结合盒转运体 C4(ABCC4)也叫多药耐药相关蛋白 4,是一种跨膜转运蛋白,能从细胞内转运多种抗病毒药物(阿德福韦、替诺福韦、喜树碱等)到细胞外导致耐药^[3]。有研究发现,在人 PCa 细胞中,ABCC4 表达水平升高,而在健康者前列腺细胞中几乎没有表达^[4]。微小 RNA(miRNA)是小的非编码 RNA,参与基因表达的转录后调控,与癌症的多种生物学行为有关^[5]。有研究发现,miR-125b-5p 可通过靶向硫氧还蛋白还原酶 1 抑制肝癌中的细胞增殖、迁移和侵袭^[6]。在肝癌细胞和小鼠模型中,miR-125b-5p 可直接抑制 B 细胞淋巴瘤-2 的表达水平并增加顺铂治疗的灵敏度^[7]。经 miRDB 网站预测,ABCC4、miR-125b-5p 之间存在结合位点,猜测二者可能存在调控作用。因此,本研究通过检测 PCa 患者前列腺组织中 ABCC4、miR-125b-5p 表达水平,探究它们与 PCa 患者预后的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 11 月至 2020 年 2 月本院收治的 PCa 患者 60 例,年龄 43~79 岁,平均(65.02±9.17)岁。在 PCa 患者手术中切取新鲜组织标本,并分为 PCa 组(PCa 组织)、对照组(癌旁组织),其中肿瘤分期:T2 期 38 例,T3~T4 期 22 例;血清前列腺特异性抗原(PSA):阴性 18 例(PSA < 4 ng/mL),阳性 14 例(PSA ≥ 10 ng/mL),灰度区 28 例(4 ng/mL ≤ PSA < 10 ng/mL);Gleason 评分:<6 分 15 例,6~8 分 31 例,>8 分 14 例;手术切缘状态:阴性 35 例,阳性 25 例;肿瘤转移 13 例,无肿瘤转移 47

例。纳入标准:(1)符合前列腺癌诊断标准^[8],且经病理组织学诊断确诊;(2)在接受本研究前未进行相关治疗;(3)病历资料完整。排除标准:(1)合并其他泌尿生殖肿瘤;(2)有重大脏器相关疾病。本研究通过本院伦理委员会讨论批准(审批号:临床伦审 2017-31 号),受试者均签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 Trizol 试剂、聚合酶链反应(PCR)试剂盒、免疫组织化学 S-P 染色试剂盒(批号:RT19811、RT13795、RT26399)均购自重庆巴而思生物科技有限公司;逆转录试剂盒(批号:SE38759)购自武汉尚恩生物技术有限公司;兔抗人 ABCC4 一抗、羊抗兔 IgG 二抗(批号:AT28749、AT58930)均购自深圳市安提生物科技有限公司;荧光定量 PCR 仪(型号 MyGo Pro)、显微镜(型号 TSX40086V)均购自苏州华胜生物技术有限公司。

1.3 研究方法

1.3.1 样品采集及保存 切取手术后留存的 PCa 组及对照组样本各约 50 mg,放入玻璃研磨器中,加入 3~5 mL 磷酸盐缓冲液研磨,研磨液倒入离心管中,4 300 r/min 离心 25 min,吸取上清,用于检测 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p。剩余部分用 10%中性甲醛固定 4~6 h,梯度脱水,组织浸蜡,石蜡包埋,切片备用。

1.3.2 荧光定量 PCR 法检测 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平 Trizol 法提取 PCa 组织及癌旁组织总 RNA,取适量 RNA 按照逆转录试剂得到 cDNA。根据 PCR 试剂盒配制 10 μL 反应体系,反应条件为:95 ℃,10 min;40 个 PCR 循环(95 ℃,10 s;55 ℃,20 s;72 ℃,15 s)。采用 2^{-ΔΔCt} 方法计算组织中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 相对表达量。ABCC4 mRNA(内参 GAPDH)、miR-125b-5p(内参 U6)引物序列见表 1。

1.3.3 免疫组织化学法检测 ABCC4 的表达 免疫组织化学 S-P 法进行染色 PCa 组及对照组切片,一抗使用兔抗人 ABCC4 单抗,二抗使用羊抗兔 IgG。结

果由 2 名病理医师双盲状态下观察,阳性细胞百分比评分:0 分(<5%),1 分(5%~<26%),2 分(26%~<51%),3 分(51%~75%),4 分(>75%);染色强度评分:无着色或着色不清、浅黄色、棕黄色、深褐色分

别记为 0、1、2、3 分。染色指数(SI)=阳性细胞百分比评分×着色强度评分,<2 分为 ABCC4 阴性,SI≥2 分为 ABCC4 阳性。

表 1 引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
ABCC4 mRNA	CGGCAAGTCGTCCTGTCA	ATTGCTCCTCACGGTTCCTG
GAPDH	CTGACTTCAACAGCGACACC	TGTGGTAGCCAAATTCGTTGT
miR-125b-5p	GGTCCCTGAGACCCTAACT	CTCAACTGGTGTCTGTGA
U6	TGCGGGTGCTCGCTTCGCAGC	CCAGTGCAGGGTCCGAGAT

1.3.4 预后随访 对 PCa 患者进行 3 年随访(电话或门诊复查),记录患者手术后的生存时间,随访起始日期为患者手术后当天,随访截止日期为手术完成 3 年后或死亡、失访的日期。

1.4 统计学处理 采用 SPSS24.0 统计学软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,行 χ^2 检验;采用 Pearson 法分析 Pca 组中 ABCC4 mRNA 和 miR-125b-5p 表达水平的相关性;Kaplan-Meier 法分析 PCa 组中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平与预后的关系;Cox 回归分析 PCa 患者预后的影响因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 PCa 组中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平对患者 3 年内生存的预测价值,曲线下面积(AUC)比较行 Z 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 ABCC4 mRNA 和 miR-125b-5p 表达水平的比较 PCa 组 ABCC4 mRNA 表达水平高于对照组,miR-125b-5p 表达水平低于对照组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 两组 ABCC4 mRNA 和 miR-125b-5p 表达水平的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	ABCC4 mRNA	miR-125b-5p
对照组	60	1.00±0.00	1.00±0.00
PCa 组	60	2.75±0.37	0.43±0.09
<i>t</i>		36.636	49.058
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.2 两组 ABCC4 阴性和阳性表达的比较 PCa 组 ABCC4 阳性表达率高于对照组($P<0.05$)。见图 1、表 3。

2.3 PCa 组中 ABCC4 mRNA 和 miR-125b-5p 表达水平的相关性分析 miRDB 网站预测,ABCC4 mRNA 和 miR-125b-5p 存在结合位点,见图 2。Pearson

法分析结果显示,PCa 组中 ABCC4 mRNA 与 miR-125b-5p 表达水平呈负相关($r = -0.687, P<0.001$),见图 3。

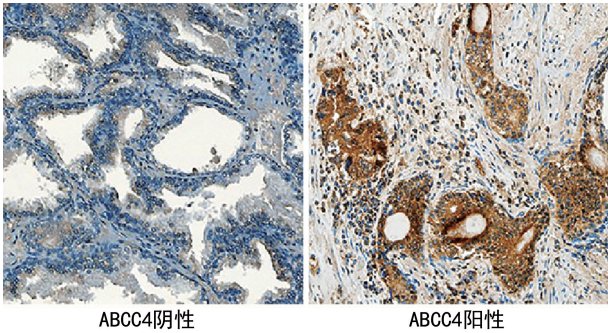


图 1 PCa 组中 ABCC4 免疫组织化学染色图(×400)

表 3 两组 ABCC4 阴性和阳性表达的 比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	ABCC4 阴性表达	ABCC4 阳性表达
对照组	60	44(73.33)	16(26.67)
PCa 组	60	8(13.33)	52(86.67)
χ^2		43.982	
<i>P</i>		<0.001	



图 2 ABCC4 和 miR-125b-5p 的结合位点

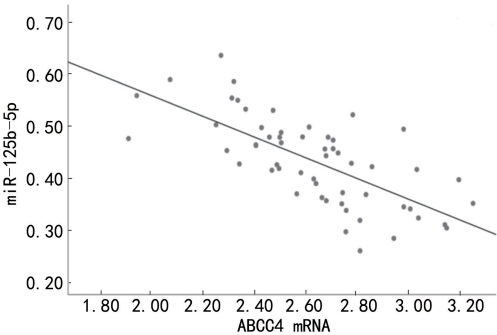


图 3 PCa 组中 ABCC4 mRNA 和 miR-125b-5p 表达水平的相关性

2.4 PCa 组中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平与临床病理特征的关系 分别以 PCa 组 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平平均值(2.75、0.43)为界值(<平均值为低表达组,≥平均值为高表达组),将患者分为 ABCC4 mRNA 低表达组 12 例和 ABCC4 mRNA 高表达组 48 例,miR-125b-5p 低表达组 31 例和 miR-125b-5p 高表达组 29 例。结果发现,PCa 组 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平与肿瘤分期、血清 PSA、Gleason 评分、肿瘤转移有关($P<0.05$),而与年龄、手术切缘状态无关($P>0.05$)。见

表 4。
2.5 PCa 组中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平与预后生存的关系 PCa 患者 3 年累积生存 40 例(生存组),死亡 20 例(死亡组),无失访。ABCC4 mRNA 高表达组患者 3 年累积生存率为 60.42%(29/48) 低于 ABCC4 mRNA 低表达组 91.67%(11/12)($\chi^2=4.219, P=0.040$);miR-125b-5p 高表达组患者 3 年累积生存率为 82.76%(24/29) 高于 miR-125b-5p 低表达组 51.61%(16/31)($\chi^2=6.541, P=0.011$)。见图 4。

表 4 PCa 组中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平与临床病理特征的关系[n(%)]									
临床病理特征	<i>n</i>	ABCC4 mRNA 低表达组(<i>n</i> =12)	ABCC4 mRNA 高表达组(<i>n</i> =48)	χ^2	<i>P</i>	miR-125b-5p 低表达组(<i>n</i> =31)	miR-125b-5p 高表达组(<i>n</i> =29)	χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)				2.330	0.127			0.206	0.650
<65	19	6(31.58)	13(68.42)			9(47.37)	10(52.63)		
≥65	41	6(14.63)	35(85.37)			22(53.66)	19(46.34)		
肿瘤分期(期)				4.311	0.038			9.121	0.003
T2	38	4(10.53)	34(89.47)			14(36.84)	24(63.16)		
T3~T4	22	8(36.36)	14(63.64)			17(77.27)	5(22.73)		
血清 PSA				17.841	<0.001			8.107	0.018
阴性	18	10(55.56)	8(44.44)			5(27.78)	13(72.22)		
灰度区	28	1(3.57)	27(96.43)			15(53.57)	13(46.43)		
阳性	14	1(7.14)	13(92.86)			11(78.57)	3(21.43)		
Gleason 评分(分)				16.638	<0.001			9.142	0.011
<6	15	9(60.00)	6(40.00)			5(33.33)	10(66.67)		
6~8	31	2(6.45)	29(93.55)			14(45.16)	17(54.84)		
>8	14	1(7.14)	13(92.86)			12(85.71)	2(14.29)		
手术切缘状态				0.429	0.513			2.611	0.106
阴性	35	6(17.14)	29(82.86)			15(42.86)	20(57.14)		
阳性	25	6(24.00)	19(76.00)			16(64.00)	9(36.00)		
肿瘤转移				14.083				6.886	0.009
是	13	3(23.08)	10(76.92)			11(84.62)	2(15.38)		
否	47	9(19.15)	38(80.85)			20(42.55)	27(57.45)		

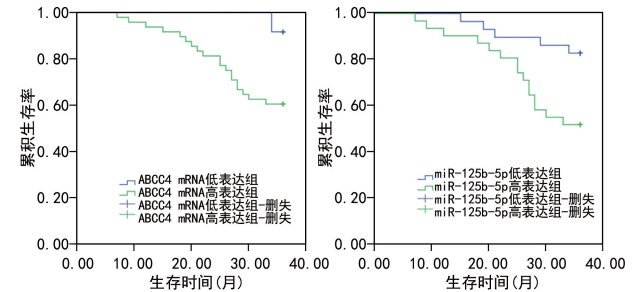


图 4 PCa 组中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平与预后生存的关系

2.6 生存组和死亡组 PCa 组织中 ABCC4 mRNA、

miR-125b-5p 表达水平的比较 死亡组 PCa 组织中 ABCC4 mRNA 表达水平高于生存组,miR-125b-5p 表达水平低于生存组($P<0.05$)。见表 5。

表 5 生存组和死亡组 PCa 组织中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平的比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	<i>n</i>	ABCC4 mRNA	miR-125b-5p
生存组	40	2.57±0.29	0.49±0.11
死亡组	20	3.11±0.53	0.32±0.05
<i>t</i>		5.116	6.560
<i>P</i>		<0.001	<0.001

2.7 Cox 回归分析 PCa 患者预后的影响因素 以 PCa 患者预后为因变量(随访 3 年内生存为预后良好,死亡为预后不良),将年龄、肿瘤分期、血清 PSA、Gleason 评分、手术切缘状态、肿瘤转移、ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 作为自变量。单因素 Cox 回归分析显示,肿瘤分期、血清 PSA、Gleason 评分、肿瘤转移、ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 均是 PCa 患者预后不良的危险因素($P<0.05$);多因素 Cox 回归分析显示,ABCC4 mRNA 表达偏高、miR-125b-5p 表达偏低

是 PCa 患者预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 6。

2.8 PCa 组中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 表达水平对患者 3 年内生存的预测价值 ROC 曲线分析显示,PCa 组中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p、二者联合预测患者 3 年内生存的 AUC 分别为 0.776、0.789、0.860,相较于 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 各自单独检测的 AUC,二者联合检测的 AUC 更高($Z=1.040,P<0.001,Z=0.906,P<0.001$)。见表 7。

表 6 Cox 回归分析 PCa 患者预后的影响因素

变量	单因素分析			多因素分析		
	HR	95%CI	P	HR	95%CI	P
年龄	1.142	0.614~1.528	0.085	—	—	—
肿瘤分期	1.391	1.045~1.863	0.019	1.306	0.985~1.732	0.064
血清 PSA	1.983	1.351~3.186	0.014	1.159	0.884~1.512	0.285
Gleason 评分	2.132	1.453~3.865	0.008	1.282	0.949~1.730	0.104
手术切缘状态	1.267	0.941~1.707	0.119	—	—	—
肿瘤转移	1.361	1.075~3.986	0.012	1.364	0.974~1.911	0.071
ABCC4 mRNA	2.143	1.520~3.461	0.004	2.685	1.125~3.867	<0.001
miR-125b-5p	2.545	1.618~4.632	0.002	3.461	1.213~4.358	<0.001

注:—表示无数据。

表 7 PCa 组中 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p、二者联合检测对患者 3 年内生存的预测价值

指标	截断值	AUC	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
ABCC4 mRNA	3.02	0.776	0.650~0.874	75.03	75.14	0.502
miR-125b-5p	0.37	0.789	0.664~0.883	70.11	85.09	0.552
二者联合检测	—	0.860	0.746~0.936	76.04	82.50	0.585

注:—表示无数据。

3 讨 论

PCa 主要发生在老年男性,近三分之二的患者是 65 岁以上的男性,大约每 6 个男性中就有 1 个会被诊断出患有 PCa^[9]。虽然大多数 PCa 病例的病程缓慢,对死亡的威胁较小,但许多患者存在中度或高危的局限性、局部晚期或转移性癌症,尽管接受了治疗,但最终还是死于该病^[10]。近年来全球 PCa 的发病率一直呈现逐年增长的趋势,它是导致男性死亡的重要原因之一^[11]。近年来,前列腺特异性抗原常规应用临床诊疗中,已经取得了很好的成效,其对 PCa 的早期诊断和预后评估有很大帮助^[12]。但是,由于 PCa 是高度异质性疾病,疾病结局不尽相同,临床上尽早对 PCa 患者进行风险和预后评估显得尤其重要^[13]。因此,迫切需要探索与 PCa 发生发展预后相关的生物标志物,为 PCa 的早期诊断和预后改善提供帮助。

ABCC4 是三磷酸腺苷结合盒转运蛋白家族成员之一,广泛存在于人体的各种细胞中,包括血细胞、神

经元、睾丸、卵巢、肾上腺、前列腺上皮细胞和肾近端小管细胞^[14]。ABCC4 被证明能利用三磷酸腺苷结合和水解产生的能量在生物脂质双层中运输抗癌、抗病毒和抗菌药物及其代谢物,在癌症化疗中,ABCC4 可能通过排出化疗药物的阴离子磷酸代谢产物而导致治疗失败^[15]。张华耀等^[16]研究发现,沉默人肝癌细胞耐阿霉素细胞株中 ABCC4 表达,能较大程度上逆转其化疗耐药性,表明 ABCC4 很可能是一种重要的耐药蛋白。miRNA 是一种内源性的、小的、非编码的 RNA,进化上高度保守,通过与目标 mRNAs 的 3'非翻译区结合来负性调节转录后基因的表达,从而降解或抑制其翻译^[5]。越来越多的证据表明,miRNAs 在免疫细胞发育和对病原体及癌症的免疫反应中起着关键作用,有研究表明 miR-125b-5p 表达水平在多种癌症中下调,包括肝癌^[7]、乳腺癌^[17]、卵巢癌^[18]和胃癌^[19]。在三阴性乳腺癌中,miR-125b-5p 抑制了癌细胞的上皮间充质转化^[20]。在直肠癌中,miR-125b-5p

抑制了肿瘤细胞的增殖和侵袭^[21]。

本研究发现,PCa 组中 ABCC4 mRNA 表达水平和阳性表达率高于对照组,miR-125b-5p 表达水平低于对照组,且 PCa 组中 miR-125b-5p 与 ABCC4 mRNA 表达水平呈负相关。提示 ABCC4 mRNA 及 miR-125b-5p 可能存在相互作用,并共同参与 PCa 的发病过程。ZHANG 等^[22] 研究显示,ABCC4 在卵巢癌组织中表达水平显著升高,是疾病复发的危险因素。郭慧敏等^[23] 报道,胃癌患者血清 miR-125b-5p 水平与临床病理参数关系密切,且可影响胃癌患者预后。本研究结果显示,PCa 组织 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 与肿瘤分期、血清 PSA、Gleason 评分、肿瘤转移有关,ABCC4 mRNA 高表达组、miR-125b-5p 低表达组患者 3 年累积生存率分别低于 ABCC4 mRNA 低表达组、miR-125b-5p 高表达组;与 ZHANG 等^[22] 和郭慧敏等^[23] 研究结果一致,表明 ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 与 PCa 患者疾病进展和预后生存关系密切。猜测由于低表达的 miR-125b-5p 无法抑制 PCa 细胞的增殖和侵袭,也不能抑制 ABCC4 表达,导致 ABCC4 表达升高,而高表达的 ABCC4 可进一步介导肿瘤细胞的耐药,从而影响 PCa 的恶性进展。本研究还发现,死亡组 PCa 组织中 ABCC4 mRNA 表达水平较生存组升高,miR-125b-5p 表达水平较生存组降低,且 ABCC4 mRNA 表达偏高、miR-125b-5p 表达偏低是 PCa 患者预后不良的独立危险因素,提示 ABCC4 mRNA 及 miR-125b-5p 异常表达可能导致 PCa 患者预后不良,临床上可以检测二者表达水平用于评估患者预后情况。进一步研究发现,ABCC4 mRNA、miR-125b-5p 预测 PCa 患者 3 年内生存的 AUC 分别为 0.776、0.789,具有一定的预测效能,而二者联合检测 PCa 患者 3 年内生存的 AUC 更高,提示二者有望成为 PCa 患者 3 年内生存的预测因子。

综上所述,PCa 组中 ABCC4 呈高表达水平,miR-125b-5p 呈低表达水平,二者与患者预后不良相关,对 PCa 患者 3 年内生存有较高预测效能,可能作为防治 PCa 的重要靶点。但本研究纳入病例数较少,且未探究 ABCC4、miR-125b-5p 影响前列腺癌发展的作用机制,下一步将通过多中心研究扩大病例数,细胞实验来探究二者的作用机制。

参考文献

[1] KEARNS J T, HELFAND B T, XU J. Moving prostate cancer polygenic risk scores from research towards clinical practice[J]. Eur Urol Focus, 2022, 8(4): 913-915.
[2] SIEGEL D A, O'NEIL M E, RICHARDS T B, et al. Prostate cancer incidence and survival, by stage and Race/Eth-

nicity - United states, 2001-2017[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2020, 69(41): 1473-1480.
[3] CHELI S, BALDELLI S, DE SILVESTRI A, et al. ABCC4 single-nucleotide polymorphisms as markers of tenofovir disoproxil fumarate-induced kidney impairment[J]. Pharmacogenomics J, 2021, 21(5): 586-593.
[4] YU T, DU H, SUN C. Circ-ABCC4 contributes to prostate cancer progression and radioresistance by mediating miR-1253/SOX4 cascade[J]. Anticancer Drugs, 2023, 34(1): 155-165.
[5] QI Y, DING L, ZHANG S, et al. A plant immune protein enables broad antitumor response by rescuing microRNA deficiency[J]. Cell, 2022, 185(11): 1888-1904.
[6] HUA S, QUAN Y, ZHAN M, et al. miR-125b-5p inhibits cell proliferation, migration, and invasion in hepatocellular carcinoma via targeting TXNRD1 [J]. Cancer Cell Int, 2019, 19(2): 203-209.
[7] YANG L, JIANG M N, LIU Y, et al. Crosstalk between lncRNA DANCER and miR-125b-5p in HCC cell progression[J]. Tumori, 2021, 107(6): 504-513.
[8] 那彦群, 叶章群, 孙颖浩, 等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册: 2014 版[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 191-193.
[9] WILT T J, ULLMAN K E, LINSKENS E J, et al. Therapies for clinically localized prostate cancer: a comparative effectiveness review[J]. J Urol, 2021, 205(4): 967-976.
[10] YE L, SANDERS A J, JIANG W G. Transglutaminase-4 (prostate transglutaminase), a potential biological factor and clinical indicator for the diagnosis and prognosis of prostate cancer [J]. Anticancer Res, 2023, 43(1): 291-296.
[11] SUNG H, FERLAY J, SICGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
[12] FIORELLA D, MARENCO J L, MASCAROS J M, et al. Role of PCA3 and SelectMDx in the optimization of active surveillance in prostate cancer[J]. Actas Urol Esp (Engl Ed), 2021, 45(6): 439-446.
[13] VAZQUEZ-URRUTIA J R, TORRES-BUSTAMANTE M I, CERDA-CRUZ C R, et al. The role of miRNA in prostate cancer diagnosis, prognosis and treatment response: a narrative review[J]. Future Oncol, 2023, 19(1): 77-93.
[14] ANGELIS I, MOUSSIS V, TSOUKATOS D C, et al. Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): a suspected efflux transporter for human's platelet activation [J]. Protein Pept Lett, 2021, 28(9): 983-995.
[15] HUO J, FU L, JIN M, et al. IL-10 contributes to gemcitabine resistance in extranodal NK/T-cell lymphoma cells via ABCC4[J]. Invest New Drugs, 2022, 40(3): 537-545.
[16] 张华耀, 刘建平, 苏正, 等. 多药耐药相(下转第 1170 页)

creased serum neopterin in chronic kidney failure as a bio-
marker of cell-mediated immunity[J]. J Med Biochem,
2019,38(1):1-5.

[7] RUSLIE R H, DARMADI D, SIREGAR G A. Vascular
endothelial growth factor (VEGF) and neopterin levels in
children with steroid-sensitive and steroid-resistant ne-
phrotic syndrome[J]. Med Arch, 2021, 75(2):133-137.

[8] 中华医学会儿科学分会肾脏学组. 儿童激素敏感、复发/
依赖肾病综合征诊治循证指南(2016)[J]. 中华儿科杂
志, 2017, 55(10):729-734.

[9] 谢易, 王晶晶, 傅海东, 等. 促肾上腺皮质激素对频发或
激素依赖型肾病综合征患儿的疗效[J]. 中华儿科杂志,
2022, 60(4):334-338.

[10] 孙玲, 谢兴元, 周杜鹃, 等. 难治性肾病综合征儿童血清中
CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平的变化及临床意
义[J]. 国际医药卫生导报, 2021, 27(17):2676-2679.

[11] GUO C, WANG C, DENG X, et al. ANGPTL8 in meta-
bolic homeostasis: more friend than foe[J]. Open Biol,
2021, 11(9):2101-2109.

[12] FADAEI R, SHATERI H, DISTEFANO J K, et al. Higher
circulating levels of ANGPTL8 are associated with body
mass index, triglycerides, and endothelial dysfunction in
patients with coronary artery disease[J]. Mol Cell Bio-
chem, 2020, 469(1/2):29-39.

[13] CHEN S, WANG J, LIANG S. Clinical significance of T
lymphocyte subsets, immunoglobulin and complement
expression in peripheral blood of children with steroid-de-
pendent nephrotic syndrome/frequently relapsing ne-
phrotic syndrome[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(3):
1890-1895.

[14] FU Y, SUN Y, WANG M, et al. Elevation of JAML pro-
motes diabetic kidney disease by modulating podocyte lip-
id metabolism[J]. Cell Metab, 2020, 32(6):1052-1062.

[15] WATANABE T. Neopterin derivatives-a novel therapeu-
tic target rather than biomarker for atherosclerosis and
related diseases[J]. Vasa, 2021, 50(3):165-173.

[16] SAHIN TEKIN M, KOCATURK E, GURCU S, et al.
Cellular immunity in subacute thyroiditis: a new perspec-
tive through neopterin[J]. Clin Exp Immunol, 2022, 209
(1):109-114.

[17] THOMAS B, BIPATH P, VILJOEN M. Comparison be-
tween plasma neopterin and the urine neopterin: creati-
nine ratio as inflammatory biomarkers[J]. Afr Health
Sci, 2019, 19(3):2407-2413.

[18] BOSCO G, PAGANINI M, GIACON T A, et al. Oxida-
tive stress and inflammation, microRNA, and hemoglobin
variations after administration of oxygen at different
pressures and concentrations: a randomized trial[J]. Int J
Environ Res Public Health, 2021, 18(18):1134-1146.

[19] YAMAUCHI J, SATO T, YAGISHITA N, et al. Use of
cerebrospinal fluid CXCL10 and neopterin as biomarkers
in HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic para-
paresis treated with steroids[J]. J Neurol Neurosurg Psy-
chiatry, 2020, 91(3):321-323.

[20] CHAN EY, YU E, ANGELETTI A, et al. Long-term ef-
ficacy and safety of repeated rituximab to maintain remis-
sion in idiopathic childhood nephrotic syndrome: an inter-
national study[J]. J Am Soc Nephrol, 2022, 33(6):1193-
1207.

(收稿日期:2023-11-02 修回日期:2024-01-15)

(上接第 1164 页)

关蛋白 4 在肝癌细胞株 SMMC-7721 中化疗耐药的作用
[J]. 中华实验外科杂志, 2015, 32(3):502-504.

[17] WANG Y, FANG J, GU F. MiR-125b-5p/TPD52 axis af-
fects proliferation, migration and invasion of breast cancer
cells[J]. Mol Biotechnol, 2022, 64(9):1003-1012.

[18] CHEN P, SUN L S, SHEN H M, et al. LncRNA KC-
NQ1OT1 accelerates ovarian cancer progression via miR-
125b-5p/CD147 axis[J]. Pathol Res Pract, 2022, 239(1):
154135.

[19] LIU Y P, QIU Z Z, LI X H, et al. Propofol induces fer-
roptosis and inhibits malignant phenotypes of gastric
cancer cells by regulating miR-125b-5p/STAT3 axis[J].
World J Gastrointest Oncol, 2021, 13(12):2114-2128.

[20] LV Y, LV X, YANG H, et al. LncRNA SNHG6/miR-
125b-5p/BMPRI1 Axis: a new therapeutic target for tri-
ple-negative breast cancer[J]. Front Oncol, 2021, 11(1):
678474.

[21] YU M, YI Z, CHEN S, et al. MiR4435-2HG, miR-125b-
5p, and Sema4D axis affects the aggressiveness of color-
ectal cancer cells[J]. Folia Histochem Cytobiol, 2022, 60
(2):191-202.

[22] ZHANG Q, YAN G, LEI J, et al. The SP1-12LOX axis
promotes chemoresistance and metastasis of ovarian can-
cer[J]. Mol Med, 2020, 26(1):39-45.

[23] 郭慧敏, 张磊, 王丽红. miR-125b-5p 和 miR-196a-5p 在胃
癌根治术后患者血清中的表达水平及其与临床病理参数
和预后的关系[J]. 实用癌症杂志, 2022, 37(2):292-295.

(收稿日期:2023-10-19 修回日期:2024-01-10)