

- [3] GARCIA-GARCIA M, MIR-MARI J, FIGUEIREDO R, et al. Probing single-tooth dental implants with and without prostheses: A cross-sectional study comparing healthy and peri-implant mucositis sites[J]. J Clin Periodontol, 2021, 48(4): 581-589.
- [4] 江燕,陈珍香,方慧.微创拔牙技术在口腔阻生牙治疗中的应用及对患者康复作用的探讨[J].江西医药,2022,57(11):1845-1847.
- [5] 李国玥,张瑶,夏登胜.医用胶原蛋白海绵预防下颌阻生第三磨牙拔除术后并发症的临床观察[J].口腔疾病防治,2016,24(9):545-548.
- [6] 彭彬,陈智.牙体修复[M].武汉:湖北科学技术出版社,2003:51-55.
- [7] 卢军,唐旭炎.3种即刻义齿修复单颗上前牙的红色美学指数比较[J].安徽医学,2016,37(9):1104-1107.
- [8] ULM C, STRBAC G D, STAVROPOULOS A, et al. Improved access to the bone marrow space by multiple perforations of the alveolar bundle bone after tooth extraction-a case report[J]. Clin Exp Dent Res, 2022, 8(1): 3-8.
- [9] 刘昕,张世娟,路璐,等.拔牙位点保存技术与常规种植牙对预防种植牙修复患者拔牙后骨缺失及减少牙槽骨吸收的效果对比[J].当代医药论丛,2023,21(12):19-21.
- [10] 印小健,宗凯,张志娟,等.超声骨刀配合高速涡轮机微创术对下颌阻生牙患者VAS评分与拔牙窝完整性的影响[J].系统医学,2022,7(2):187-190.
- [11] 宋卓英,杨丹.微创拔牙刀联合超声骨刀拔除阻生智齿的效果观察[J].黑龙江医药科学,2022,45(4):112-113.
- [12] CADENAS-VACAS G, MARTINEZ-RODRIGUEZ N, BARONA-DORADO C, et al. Calcium phosphate modified with silicon vs. bovine hydroxyapatite for alveolar ridge preservation: Densitometric evaluation, morphological changes and histomorphometric study[J]. Materials (Basel), 2021, 14(4): 940.

收稿日期:2024-04-18

(本文编辑:陈志翔)

miR-21、PTEN与前列腺癌临床病理特征的相关性及其临床价值研究

张东旭,郭小燕

【关键词】 前列腺癌;miR-21;PTEN;病理特征

doi:10.3969/j.issn.1671-0800.2024.08.018

【中图分类号】 R737.25 【文献标志码】 A 【文章编号】 1671-0800(2024)08-1049-04

前列腺癌发病机制主要与遗传因素有关,各种诱因导致的基因表达异常为其主要致病原因,且与前列腺癌临床病理特征及生存期密切相关,对前列腺癌诊疗的临床价值高于传统的前列腺特异性抗原(PSA)及影像学检查等^[1-2]。miR-21可通过多种作用机制调控恶性肿瘤细胞迁移侵袭及上皮间质转化(EMT)等多种恶性生物学行为,在前列腺癌中表达显著增高,与临床病理特征存在关联^[3]。磷酸酯酶与张力蛋白同源物(PTEN)为具有调控细胞增殖、凋亡、侵袭及EMT功能的抑癌基因,与多种恶性肿瘤发病机制相关^[4]。研究显示,PTEN基因在前列腺癌中的表达显著下调,可能在前列腺癌病情及预后评估中具有一定临床价值^[5]。本研究旨在分析miR-21、PTEN表达与前列腺癌临床病理特征的相关性,并分析其临床应用价值,现报道如下。

作者单位: 310053 杭州,浙江中医药大学(张东旭、郭小燕);宁波市临床病理诊断中心(张东旭、郭小燕)

通信作者: 张东旭,Email:20195002133@zcmu.edu.cn

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2019年1月至2021年12月宁波市临床病理诊断中心81例前列腺癌标本为研究对象(PSC组)。纳入标准:(1)经前列腺穿刺、术后病理组织学类型确诊,符合欧洲泌尿学学会(EAU)前列腺癌诊断标准^[6];(2)既往无前列腺癌病史且未行相关治疗(包括但不限于手术、激素治疗等);(3)经超声肠镜、前列腺MRI、术后病理检查明确TNM分期;(4)排除合并其他肿瘤、前列腺转移性肿瘤、精神神经疾病;(5)可配合本研究,随访过程中无脱访。另纳入同期42例前列腺良性疾病标本(前列腺炎、良性前列腺增生等)为对照组。两组年龄、卡氏(KPS)评分、体表面积、吸烟史及饮酒史差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。本研究获得宁波市临床病理诊断中心伦理委员会批准,所有研究者均同意参加本研究并签署书面知情同意书。

1.2 材料与试剂 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)相关试剂购自西安天隆科技公司;引物由广州金斯瑞

表 1 两组基线临床资料比较

组别	例数	年龄(岁)	KPS 评分(分)	体表面积(m ²)	吸烟史(有/无,例)	饮酒史(有/无,例)
PSC 组	81	57.2±7.6	94.27±4.33	2.07±0.39	36/45	31/50
对照组	42	57.1±7.6	94.15±4.21	2.05±0.36	17/25	13/29
<i>t</i> (χ^2)值		0.12	0.15	0.28	(0.18)	(0.65)
<i>P</i> 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

公司合成纯化; qRT-PCR 机器 (HT 9700) 购自美国 ABI 公司。

1.3 miR-21 及 PTEN 表达检测 PSC 组取新鲜肿瘤组织及癌旁正常组织, 对照组取前列腺活检组织。提取组织总 RNA 后采用实时荧光定量 PCR 检测 miR-21 及 PTEN 表达。PTEN 正向引物序列 5'-TGAGTCCCTCAGCCGTTACCT-3', 反向引物序列 5'-GAGGTTTCTCTGGTCTGGTA-3'; miR-21 正向引物序列 5'-GCTTATCAGACTGATGTTG-3', 反向引物序列为 5'-GAACATGTCTGCGTATCTC-3'; 内参 GAPDH 正向引物序列 5'-GTCTCCTCTGACTTCAACAGCG-3', 反向引物序列 5'-ACCA-CCCTGTTGCTGTAGCAA-3'; 内参 U6 正向引物序列 5'-CTCGCTTCGTCAGCACAT-3', 反向引物序列为 5'-TTTGCCTGTCATCCTTGCG-3'。采用 2^{- $\Delta\Delta$} 法计算 miR-21 及 PTEN 相对表达量。

1.4 随访 PSC 组患者定期复查, 随访终点时间为 2024 年 1 月, 通过查阅病例资料及电话沟通患者本人或家属的方式, 统计患者预后及肿瘤状况 (生存、死亡、肿瘤复发进展等), 其中出现死亡、疾病进展、严重并发症 (恶病质等) 等定义为预后不良。

1.5 统计方法 采用 Medcalc 20.0 统计软件及 R 语言统计模块进行数据处理及统计分析。计量资料以均数±标准差表示, 采用 *t* 检验或单因素方差分析; 计数资料采用 χ^2 检验。采用受试者工作特征 (ROC) 曲线分析 miR-21 及 PTEN 预测预后不良的敏感度及特异度。Spearman 秩相关分析 miR-21、PTEN 与临床病理特征的相关性。多因素 Cox 回归分析前列腺癌患者死亡的危险因素。Kaplan-Meier 法分析 miR-21 及 PTEN 表达与生存期的关系。*P* < 0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 miR-21、PTEN 表达比较 与癌旁正常组织及对照组组织相比, PSC 组肿瘤组织 miR-21 表达显著升高 (均 *P* < 0.05), PTEN 表达均显著降低 (均 *P* < 0.05), 见表 2。

2.2 miR-21、PTEN 表达与临床病理特征的关系

不同年龄、病灶位置及病理组织学类型患者 miR-21、PTEN 表达水平差异均无统计学意义 (*t* ≤ 0.98, 均 *P* > 0.05), 不同 PSA、国际泌尿病理协会 (ISUP) 分级、远处转移、区域淋巴结及 TNM 分期患者 miR-21、PTEN 表达水平差异均有统计学意义 (*t* ≥ 4.41, 均 *P* < 0.05), 见表 3。

2.3 miR-21、PTEN 表达与临床病理特征的相关性

PSC 组肿瘤组织 miR-21 表达与 PSA、ISUP 分级、远处转移、区域淋巴结及 TNM 分期呈正相关 (均 *P* < 0.05), PTEN 表达与 PSA、ISUP 分级、远处转移、区域淋巴结及 TNM 分期呈负相关 (均 *P* < 0.05), 见表 4。

2.4 miR-21 联合 PTEN 预测前列腺癌预后的价值

miR-21 联合 PTEN 预测前列腺癌预后不良的敏感度、特异度及曲线下面积 (AUC) 均高于 PSA、ISUP 分级、远处转移、区域淋巴结及 TNM 分期, 见表 5。

2.5 前列腺癌死亡危险因素分析 以 PSC 组患者

表 2 肿瘤、癌旁正常和对照组组织 miR-21 及 PTEN 表达比较

组织	例数	miR-21	PTEN
肿瘤	81	0.79±0.23 ^a	0.49±0.12 ^a
癌旁正常	81	0.45±0.11	0.68±0.15
对照组	42	0.44±0.12	0.67±0.13
<i>F</i> 值		100.02	46.96
<i>P</i> 值		< 0.05	< 0.05

注: 与癌旁正常组织及对照组组织比较, ^a*P* < 0.05

表 3 不同临床病理特征 miR-21、PTEN 表达情况

临床病理特征	例数	PTEN	miR-21
年龄(岁)	≥55	0.77±0.21	0.47±0.11
	< 55	0.82±0.24	0.51±0.13
PSA (ng/ml)	< 20	0.87±0.25	0.36±0.11
	≥20	0.65±0.19	0.59±0.14
病灶位置	前列腺外周带	0.78±0.24	0.48±0.11
	其他	0.80±0.22	0.51±0.13
病理组织学类型	腺癌	0.76±0.21	0.52±0.11
	其他	0.84±0.25	0.46±0.15
ISUP 分级	1~3 级	0.92±0.26	0.37±0.11
	4~5 级	0.61±0.17	0.64±0.15
远处转移	无	0.89±0.21	0.37±0.09
	有	0.67±0.18	0.61±0.15
区域淋巴结	无转移	0.87±0.16	0.39±0.11
	有转移	0.64±0.12	0.58±0.14
TNM 分期	I~II 期	0.86±0.14	0.35±0.11
	III~IV 期	0.58±0.13	0.61±0.13

miR-21、PTEN、PSA、ISUP 分级、远处转移、区域淋巴结及 TNM 分期为自变量, 预后状况(死亡或存活) 为因变量行多因素 Cox 回归分析, 表明 miR-21 \geq

表4 PSC组肿瘤组织miR-21、PTEN表达与临床病理特征的相关性

临床病理特征	miR-21		PTEN	
	r 值	P 值	r 值	P 值
PSA	0.68	< 0.05	- 0.71	< 0.05
ISUP 分级	0.74	< 0.05	- 0.69	< 0.05
远处转移	0.70	< 0.05	- 0.73	< 0.05
区域淋巴结	0.70	< 0.05	- 0.67	< 0.05
TNM 分期	0.76	< 0.05	- 0.71	< 0.05

0.79、PTEN \leq 0.49、PSA \geq 20 ng/ml、ISUP 分级 4 ~ 5 级、有远处转移、区域淋巴结有转移及 TNM 分期 III ~ IV 期为前列腺癌患者死亡的独立危险因素(均 $P < 0.05$), 见表 6。

2.6 miR-21、PTEN 表达水平与前列腺癌生存期关系 miR-21 \geq 0.79 且 PTEN \leq 0.49 的前列腺癌患者中位生存期为 (27.23 \pm 4.16) 个月, 低于 miR-21 < 0.79 或 PTEN > 0.49 的 (35.61 \pm 5.43) 个月 (log rank $\chi^2=19.01, P < 0.05$), 见图 1。

表5 miR-21 联合 PTEN 预测前列腺癌预后的预测价值

指标	敏感度	特异度	P 值	AUC	SE 值	95%CI
miR-21	0.792	0.767	< 0.05	0.783	0.079	0.522 ~ 1.044
PTEN	0.784	0.771	< 0.05	0.765	0.068	0.517 ~ 1.013
PSA	0.636	0.611	< 0.05	0.641	0.054	0.469 ~ 0.813
ISUP 分级	0.627	0.621	< 0.05	0.635	0.051	0.457 ~ 0.813
远处转移	0.619	0.625	< 0.05	0.618	0.047	0.511 ~ 0.725
区域淋巴结	0.626	0.631	< 0.05	0.642	0.055	0.407 ~ 0.877
TNM 分期	0.649	0.623	< 0.05	0.662	0.061	0.507 ~ 0.817
miR-21 联合 PTEN	0.891	0.875	< 0.05	0.902	0.103	0.627 ~ 1.177

表6 前列腺癌死亡危险因素多因素 Cox 回归分析

指标	单因素分析		多因素分析	
	HR 值(95%CI)	P 值	HR 值(95%CI)	P 值
miR-21 \geq 0.79	4.967(1.342 ~ 5.571)	< 0.05	5.008(1.522 ~ 5.675)	< 0.05
PTEN \leq 0.49	4.125(1.122 ~ 4.204)	< 0.05	4.559(1.122 ~ 4.379)	< 0.05
PSA \geq 20ng/ml	1.609(1.355 ~ 6.574)	< 0.05	1.756(1.554 ~ 7.321)	< 0.05
ISUP 分级 4 ~ 5 级	2.472(1.183 ~ 5.021)	< 0.05	2.776(1.212 ~ 5.399)	< 0.05
有远处转移	2.511(1.102 ~ 4.368)	< 0.05	2.604(1.155 ~ 4.762)	< 0.05
区域淋巴结有转移	2.308(1.139 ~ 4.714)	< 0.05	2.349(1.025 ~ 4.995)	< 0.05
TNM 分期 III ~ IV 期	3.042(1.116 ~ 5.585)	< 0.05	3.111(1.034 ~ 5.791)	< 0.05

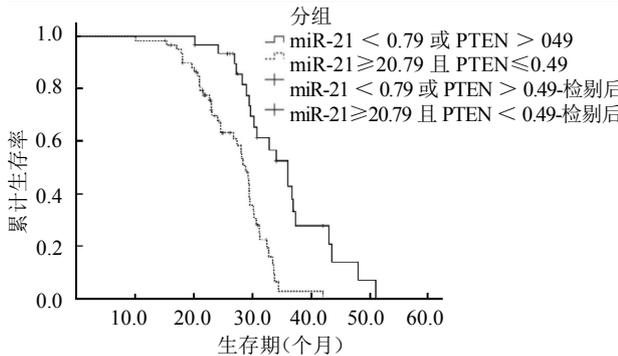


图1 miR-21、PTEN 表达水平的生存曲线

3 讨论

前列腺癌的分子机制主要为各种因素导致的基因表达异常, 其中 miRNA 在前列腺癌发生、发展及转归中扮演重要角色, 通过调控细胞迁移、侵袭及微血管再生等多种方式参与其发病机制^[7-8]。miR-21 具有调控细胞周期、恶性生物学行为等多种功能, 为临

床诊疗提供基因水平的客观证据^[9-10]。研究发现 miR-21 与前列腺癌细胞无限制增殖及上皮间质转化等恶性生物学行为相关^[11]。miR-21 与前列腺癌治疗敏感性有关, miR-21 高表达前列腺癌患者放疗敏感性低于低表达患者^[12]。研究发现 miR-21 在前列腺癌患者肿瘤组织中表达显著上调, 与 TNM 分期及远处转移相关^[13]。本研究中, 前列腺癌肿瘤组织中 miR-21 表达均显著上调, 证实 miR-21 在前列腺癌发病机制中扮演重要角色。此外, 本研究发现 miR-21 表达与前列腺癌患者临床病理特征、生存期及死亡风险密切相关, 提示 miR-21 在前列腺癌病情及预后评估中具有一定临床价值。

PTEN 可通过其磷酸酶活性促进细胞凋亡并抑制细胞生长, 具有抑癌基因功能, 其表达水平降低为恶性肿瘤预后不良的危险因素^[14-15]。研究发现前列

腺癌肿瘤组织 PTEN 基因表达显著低于癌旁组织,与病情严重程度及预后生存期存在关联,PTEN 基因表达降低的前列腺癌患者提示具有极差的预后^[16]。结合国内外研究进展,笔者预测 PTEN 在前列腺癌病情及预后评估中具有一定临床价值。本研究中,前列腺癌肿瘤组织及细胞中 PTEN 表达均显著下调,证实 PTEN 在前列腺癌发病机制中扮演重要角色。此外,本研究发现 PTEN 表达与前列腺癌患者临床病理特征、生存期及死亡风险密切相关,表明 PTEN 在前列腺癌病情及预后评估中具有一定临床价值。

目前前列腺癌病情及预后评估的传统指标包括 PSA 及影像学 TNM 分期等,前者存在准确率低等缺点,后者存在受阅片医生经验影响大及普适性差等缺点^[17-18],研究新型的不依赖于 PSA 及 TNM 分期的基因水平的标志物对提高前列腺癌诊疗水平具有决定意义。随着对前列腺癌发病机制的阐明及体液活检技术的进展,基因水平的体液及组织活检在前列腺癌中更具有临床价值,具有敏感度及特异度高等优势^[19]。研究发现 miR-21 对 PTEN 基因具有靶向调控作用,miR-21 通过靶向介导 PTEN 基因调控下游信号通路参与肿瘤细胞恶性生物学行为^[20]。基于目前的研究进展,本研究联合检测 miR-21 及 PTEN,发现其预测前列腺癌预后不良敏感度、特异度及 AUC 均高于各指标单独检测,表明 miR-21 联合 PTEN 检测可显著提高预测前列腺癌预后不良的敏感度及特异度,提示应密切监测 miR-21、PTEN 水平以提高前列腺癌临床诊疗水平。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] SCHIEDA N, PURYSKO A S. Prostate cancer imaging[J]. Radiol Clin North Am, 2024, 62(1): xv-xvi.
- [2] ALQUALO N O, CAMPOS-FERNANDEZ E, PICOLO B U, et al. Molecular biomarkers in prostate cancer tumorigenesis and clinical relevance[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2024, 194: 104232.
- [3] 林冬红,何红玉.中晚期宫颈癌患者放疗前后血清 miR-21 miR-34a 及 miR-200a 的变化及意义[J].中国妇幼保健,2023,38(10): 1890-1894.
- [4] SHI W, WANG Y, ZHAO Y H, et al. Immune checkpoint B7-H3 is a therapeutic vulnerability in prostate cancer harboring PTEN and TP53 deficiencies[J]. Sci Transl Med, 2023, 15(695): ead6724.
- [5] HUANG R H, HONG Y K, DU H, et al. A machine learning framework develops a DNA replication stress model for predicting clinical outcomes and therapeutic vulnerability in primary prostate cancer[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 20.
- [6] VAN DEN BROECK T, VAN DEN BERGH R C N, BRIERS E, et al. Biochemical recurrence in prostate cancer: The European association of urology prostate cancer guidelines panel recommendations[J]. Eur Urol Focus, 2020, 6(2): 231-234.
- [7] MUGONI V, CIANI Y, NARDELLA C, et al. Circulating RNAs in prostate cancer patients[J]. Cancer Lett, 2022, 524: 57-69.
- [8] ZHANG Z H, WANG Y, ZHANG Y, et al. The function and mechanisms of action of circular RNAs in Urologic Cancer[J]. Mol Cancer, 2023, 22(1): 61.
- [9] LI J X, CHEN H L, SUN G Y, et al. Role of miR-21 in the diagnosis of colorectal cancer: Meta-analysis and bioinformatics[J]. Pathol Res Pract, 2023, 248: 154670.
- [10] BAI J Q, SHI Z Z, WANG S T, et al. MiR-21 and let-7 cooperation in the regulation of lung cancer[J]. Front Oncol, 2022, 12: 950043.
- [11] CYNTHIA STAFFORD M Y C, WILLOUGHBY C E, WALSH C P, et al. Prognostic value of miR-21 for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis[J]. Biosci Rep, 2022, 42(1): BSR20211972.
- [12] BILAL M, JAVAID A, AMJAD F, et al. An overview of prostate cancer (PCa) diagnosis: Potential role of miRNAs[J]. Transl Oncol, 2022, 26: 101542.
- [13] BOLAYIRLI I M, ÖNAL B, ADIGUZEL M, et al. The clinical significance of circulating miR-21, miR-142, miR-143, and miR-146a in patients with prostate cancer[J]. J Med Biochem, 2022, 41(2): 191-198.
- [14] LI D Z, LV H Y, GAO H J, et al. Circular RNA hsa_circ_0077837 is upregulated in non-small cell lung cancer to downregulate phosphatase and tensin homolog through methylation[J]. Bioengineered, 2022, 13(3): 6711-6718.
- [15] CHENG Y, YU C, LI W B, et al. Matrine inhibits proliferation, invasion, and migration and induces apoptosis of colorectal cancer cells via miR-10b/PTEN pathway[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2022, 37(10): 871-881.
- [16] 阳晶. PTEN 缺失与前列腺癌患者临床病理特征和预后的关系[D].昆明:昆明医科大学,2023.
- [17] MANGANARO L, LAKHMAN Y, BHARWANI N, et al. Staging, recurrence and follow-up of uterine cervical cancer using MRI: Updated Guidelines of the European Society of Urogenital Radiology after revised FIGO staging 2018[J]. Eur Radiol, 2021, 31(10): 7802-7816.
- [18] MARNITZ S, TSUNODA A T, MARTUS P, et al. Surgical versus clinical staging prior to primary chemoradiation in patients with cervical cancer FIGO stages IIB-IVA: Oncologic results of a prospective randomized international multicenter (Uterus-11) intergroup study[J]. Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(12): 1855-1861.
- [19] 严志伟,李彦泽,杜洋,等.前列腺癌诊断相关生物标志物的研究进展[J].肿瘤学杂志,2023,29(7):611-616.
- [20] YAN G, WAN Z, ZHONG Y, et al. LncRNA MCM3AP-AS1 regulates miR-21/PTEN axis to affect cervical squamous cell carcinoma cell proliferation and apoptosis[J]. Crit Rev Eukaryot Gene Expr, 2022, 32(4): 49-56.

收稿日期:2024-03-20

(本文编辑:吴迪汉)