

· 论著 ·

组织DDX5、PBX3的表达对前列腺癌术后复发的预测价值

李玉梅*

南阳市第一人民医院病理科 (河南 南阳 473000)

【摘要】目的 探讨与分析组织死亡盒蛋白5(Dead-box polypeptide 5, DDX5)、前B细胞白血病同源盒基因3(pre-B-cell leukemia homeobox 3, PBX3)的表达对前列腺癌术后复发的预测价值。方法 采用回顾性方法, 2018年8月到2022年5月选择在南阳市第一人民医院诊治的前列腺癌患者90例作为研究对象, 采用免疫组化法检测癌组织DDX5、PBX3表达水平。随访患者的术后复发情况并进行预测价值分析。结果 90例患者随访到2022年8月, 平均随访时间为16.20±2.22个月, 复发10例(复发组), 占比11.1%, 其中吻合口复发2例, 淋巴结复发9例。复发组的DDX5、PBX3表达阳性率为80.0%、90.0%, 显著高于非复发组的26.3%、21.3%($P<0.05$)。Spearman分析显示DDX5、PBX3表达阳性率与术后复发存在相关性($P<0.05$); COX回归分析显示DDX5、PBX3表达阳性率为影响术后复发的重要因素($P<0.05$); ROC曲线显示DDX5、PBX3表达阳性率预测术后复发的曲线下面积分别为0.806、0.857。结论 前列腺癌术后复发比较常见, 多伴有DDX5、PBX3的高表达, 组织DDX5、PBX3的表达对前列腺癌术后复发的预测具有重要价值。

【关键词】前列腺癌; 复发; 预测价值; 死亡盒蛋白5; 前B细胞白血病同源盒基因3

【中图分类号】R979.1

【文献标识码】A

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.4.030

Predictive Value of Tissue DDX5 and PBX3 Expression on Postoperative Recurrence of Prostate Cancer

LI Yu-mei*

Pathology Department, NANYANG First People's Hospital, Nanyang 473000, Henan Province, China

Abstract: **Objective** To investigate and analysis the predictive value of tissue Dead-box polypeptide 5 (DDX5) and pre-B-cell leukemia homeobox 3 (PBX3) expression on postoperative recurrence of prostate cancer. **Methods** Used a retrospective method, 90 cases patients with prostate cancer who were diagnosed and treated in NANYANG First People's Hospital from August 2018 to May 2022 were selected as the research subjects, and the expression levels of DDX5 and PBX3 in cancer tissues were detected by immunohistochemistry. The postoperative recurrence of the patients was followed up and the predictive value was analyzed. **Results** 90 patients were followed up until August 2022, with an average follow-up time of 16.20±2.22 months. There were 10 cases of recurrence (recurrence group), accounted for 11.1%, included 2 cases of anastomotic recurrence and 9 cases of lymph node recurrence. The positive rates of DDX5 and PBX3 in the recurrence group were 80.0% and 90.0%, which were significantly higher than those in the non-recurrence group (26.3% and 21.3%) ($P<0.05$). Spearman analysis showed that the positive rate of DDX5 and PBX3 expression was correlated with postoperative recurrence ($P<0.05$); COX regression analysis showed that the positive rate of DDX5 and PBX3 expression were the important factors affected postoperative recurrence ($P<0.05$); ROC curve showed that DDX5 The area under the curve of the positive rate of PBX3 and PBX3 for predicting postoperative recurrence were 0.806 and 0.857, respectively. **Conclusion** Postoperative recurrence of prostate cancer are relatively common, and they are often accompanied by high expression of DDX5 and PBX3. The expression of DDX5 and PBX3 in tissues have great value in predicting postoperative recurrence of prostate cancer.

Keywords: Prostate Cancer; Recurrence; Predictive Value; Death Box Protein 5; Pre-B Cell Leukemia Homeobox Gene 3

前列腺癌是源自前列腺上皮的一种恶性肿瘤, 主要通过前列腺增生或良性前列腺肿瘤发展而来, 50岁以上的老年男性为主要发病人群^[1]。前列腺癌的具体发病机制还不明确, 涉及的病因比较多, 还有一定的种族差异性与地域差异性, 占男性肿瘤发病率的百分之二十五左右^[2]。前列腺癌具有相对较好的预后, 特别是随着外科手术、放化疗和靶向疗法的进步, 前列腺癌的预后相对比较好, 特别是早期前列腺癌的预后生存率超过百分之八十, 为此加强早期诊断具有重要价值^[3]。前列腺特异性抗原是前列腺的特异检查指标, 在临床上的应用比较多, 其他血清学标志物包括癌胚抗原(Carcinoembryonic antigen, CEA)、碳水化合物抗原19-9(Carbohydrate antigen 19-9, ca19-9)等, 有利于前列腺病变的早期检出, 但是预测患者预后效果并不明显^[4-5]。死亡盒蛋白5(Dead-box polypeptide 5, DDX5)也称为p68, 是一种ATP依赖性RNA解旋酶, 广泛表达于人体细胞的核内与核外中^[6]。DDX5在核糖体生物合成、细胞增殖、细胞凋亡等多种生物学过程中发挥重要的调节作用, 参与肿瘤形成过程中^[7]。前B细胞白血病同源盒基因3(pre-B-cell leukemia homeobox 3, PBX3)是在急性白血病染色体易位位点中发现的原癌基因的产物, 也是同源盒基因家族成员之一, 与多种肿瘤的发生发展存在相关性, 尤其是

可促进血液恶性肿瘤细胞的增殖^[8]。本文具体探讨与分析了组织DDX5、PBX3的表达对前列腺癌术后复发的预测价值, 以早期预测复发的发生, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 采用回顾性方法, 2018年8月到2022年5月选择在南阳市第一人民医院诊治的前列腺癌患者90例作为研究对象, 纳入标准: 经手术病理确诊为前列腺癌; 都为男性; 年龄40-80岁; 首次发病; 临床资料与随访完整; 本院伦理委员会批准了此次研究; 患者签署了知情同意书; 患者采集病理标本前都未经任何治疗。排除标准: 样本资料缺乏的患者; 合并肝功能、肾功能异常的患者; 合并心脏疾病的患者; 合并有传染性疾病者。

1.2 组织DDX5、PBX3表达检测 取所有患者的癌组织标本, 予生理盐水漂洗使血迹去除后马上置于固定液中, -80℃冰箱保存。采用免疫组化法检测DDX5、PBX3表达水平, 将冻存的组织进行梯度酒精脱水, 采用二甲苯进行透明操作, 制作病理切片, 切片厚度为5μm左右。3.0%双氧水室温孵育标本8分钟左右, 洗涤5分钟, 持续3次。分别滴加针对DDX5、PBX3的兔单克隆抗体(稀释比例为1:200与1:300), 室温孵育20分钟, 洗涤后滴加链霉亲和

【第一作者】李玉梅, 女, 住院医师, 主要研究方向: 肿瘤病理方向。E-mail: tg85296366@163.com

【通讯作者】李玉梅

素-生物素复合物(strept avidin-biotin complex, SABC), 室温孵育20分钟。洗涤后进行二氨基联苯胺法染色, 苏木素复染后在镜下观察。每张切片在肿瘤组织区域随机选取6个高倍视野(视野放大倍数为200倍), 由病理科医生判定DDX5、PBX3表达情况。

1.3 术后随访 所有患者都给予手术切除治疗, 患者从出院开始即进行随访, 调查患者的复发情况, 包括吻合口复发、淋巴结复发等。

1.4 统计方法 在统计分析时应用的软件是SPSS 22.00, 以及($\bar{x} \pm s$)来表示计量数据, 组间对比采用t检验; 计数数据通过百分比, 对比使用 χ^2 检验, 相关性分析应用的是Spearsman分析, 多因素采用COX回归分析, 预测价值分析采用ROC分析, 检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 复发情况 90例患者随访到2022年8月, 平均随访时间为 16.20 ± 2.22 个月, 复发10例(复发组), 占比11.1%, 其中吻合口

复发2例, 淋巴结复发9例。

2.2 一般资料对比 复发组的年龄、体重指数、病理特征、前列腺特异抗原含量、Gleason评分与非复发组对比无显著差异($P>0.05$)。见表1。

2.3 DDX5、PBX3表达阳性率对比 复发组的DDX5、PBX3表达阳性率为80.0%、90.0%, 显著高于非复发组的26.3%、21.3%($P<0.05$)。见表2。

2.4 相关性分析 在90例患者中, Spearsman分析显示DDX5、PBX3表达阳性率与术后复发存在相关性($P<0.05$)。以术后复发作为因变量, 以DDX5、PBX3表达阳性率作为自变量, COX回归分析显示DDX5、PBX3表达阳性率为影响术后复发的重要因素($P<0.05$)。见表3与表4。

2.5 预测价值分析 在90例患者中, ROC曲线显示DDX5、PBX3表达阳性率预测术后复发的曲线下面积分别为0.806、0.857。见图1、图2。

表1 两组一般资料对比

组别	n	年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	病理特征(鳞癌/腺癌)	前列腺特异抗原含量(ng/ml)	Gleason评分(分)
复发组	10	58.22±3.19	20.37±1.32	6/4	34.59±3.58	8.29±0.34
非复发组	80	58.76±2.11	20.48±1.42	45/35	34.98±2.14	8.25±0.27
t或 χ^2		0.513	0.123	0.051	0.414	0.111
P		0.50	0.887	0.821	0.614	0.892

表2 两组DDX5、PBX3表达阳性率对比(n)

组别	n	DDX5	PBX3
复发组	10	8(80.0%)	9(90.0%)
非复发组	80	21(26.3%)	17(21.3%)
χ^2		11.759	20.451
P		0.001	0.000

表3 前列腺癌患者术后复发与DDX5、PBX3表达阳性率的相关性(n=90)

指标	DDX5表达阳性率	PBX3表达阳性率
r	0.713	0.672
P	0.000	0.000

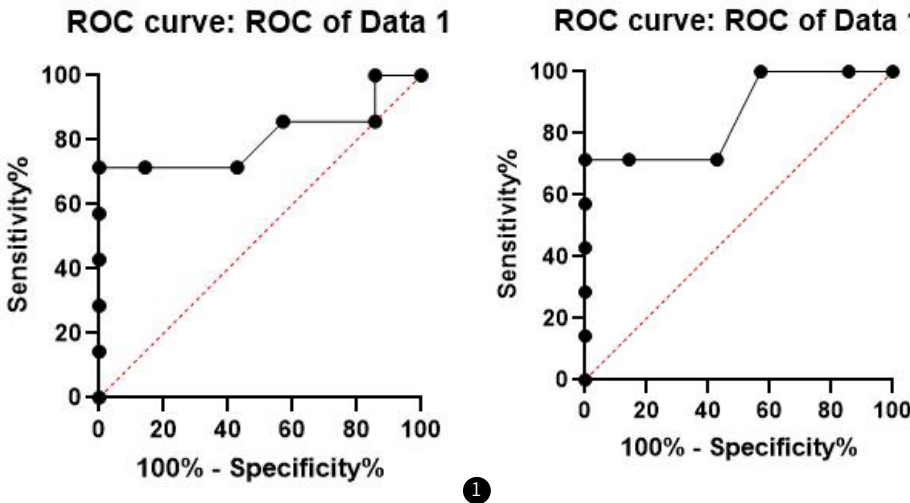


图1 DDX5表达阳性率预测前列腺癌术后复发的ROC曲线; 图2 PBX3表达阳性率预测前列腺癌术后复发的ROC曲线。

表4 影响前列腺癌患者术后复发的多因素分析(n=90)

指标	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
DDX5表达阳性率	2.482	1.103	5.797	0.000	12.103	2.783-20.009
PBX3表达阳性率	4.114	1.658	7.832	0.000	8.783	3.333-13.288

3 讨论

前列腺组织在生物学结构上包括腺体与纤维肌肉，其中腺体部分位于前列腺后外侧，表现为腺泡呈现小圆形，外周带腺管细长。当前列腺发生病变后，可使得潴留囊肿和扩张腺管成分增加，只有较少比例的基质。在前列腺癌中，肿瘤细胞与肿瘤细胞核质呈正比关系，若破坏腺管结构和正常腺上皮，则会导致细胞间液含量降低^[9]。随着人口的老龄化与临床诊断技术水平的发展，当前前列腺癌的发生率逐年增加。然而早期前列腺癌的改变缺乏特征性，早期误诊率与漏诊率比较高。如果不进行早期准确诊断，早期前列腺癌可逐渐进展为去势抵抗性前列腺癌，导致治愈率降低，增加患者的死亡率^[10]。

降低前列腺癌的死亡率与术后复发率是当前研究的重点，影响前列腺癌预后的因素众多，临床上多以远处转移、组织学分化与临床分期来预测预后，但是具有一定的主观性，且病理学检查对于患者有一定的二次创伤，为此在临床上迫切需要寻找无创的定量学指标来预测前列腺癌的复发风险^[11]。本研究90例患者随访到2022年8月，平均随访时间为16.20±2.22个月，复发10例(复发组)，占比11.1%，其中吻合口复发2例，淋巴结复发9例；复发组的DDX5、PBX3表达阳性率为80.0%、90.0%，显著高于非复发组的26.3%、21.3%($P<0.05$)，表明前列腺癌术后复发比较常见，多伴随有DDX5、PBX3的高表达。从机制上分析，DDX5具有多种生物活性，在机体核糖体合成、表观遗传学加工中起重要作用。DDX5的分子量为69 kDa，结构核心分为两个RecA样结构域。DDX5是机体微处理器的重要组成部分，可参与调节机体的骨骼重塑、细胞增殖、细胞凋亡等。DDX5与异质核糖核蛋白的剪切因子结合后，可直接影响p53的结合活性，从而影响p53的表达。PBX3的高表达可促进肿瘤细胞生长，随着前列腺癌恶性程度的加深，PBX3的表达也增加，靶向抑制PBX3的表达有助于治疗前列腺癌。不过也有研究显示PBX3在不同环境中可能识别不同的底物靶蛋白，从而发挥对应的治疗作用^[12]。

在前列腺癌的检出与预测预后中，影像学检查为重要的检查方法。但是很多影像学检查手段只是反映前列腺组织的形态学变化情况，很难有效反映前列腺癌的活动与病理状况。现代研究表明，前列腺是雄激素依赖性器官，在长时间的去势过程中，可促使雄激素依赖性细胞转化为雄激素非依赖性细胞，这个过程也伴随有大量基因的异常表达。同时晚期前列腺癌患者病情进展非常快，约60%的容易发生骨转移，导致容易产生放化疗与内分泌治疗的抵抗性，通常中位生存时间在20个月以内^[13]。本研究Spearsman分析显示DDX5、PBX3表达阳性率与前列腺癌术后复发存在相关性($P<0.05$)；COX回归分析显示DDX5、PBX3表达阳性率为影响术后复发的重要因素($P<0.05$)；ROC曲线显示DDX5、PBX3表达阳性率预测术后复发的曲线下面积分别为0.806、0.857，表明组织DDX5、PBX3的表达对前列腺癌术后复发的预测具有重要价值。从机制上分析，当机体受到内外在各种负面因素的刺激时，可导致肿瘤组织中DDX5过度聚集，进而诱导上皮细胞-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)发生，促进肿瘤侵袭和转移，导致患者病情恶化^[14]。PBX3具有恶性激活特性，可以引起下游癌基因的恶性表达，从而诱发恶性肿

瘤的发生，促进前列腺癌的发展^[15]。本研究由于经费问题，随访时间相对比较短，一般资料调查内容比较少，将在后续研究中分析。

总之，前列腺癌术后复发比较常见，多伴随有DDX5、PBX3的高表达，组织DDX5、PBX3的表达对前列腺癌术后复发的预测具有重要价值。

参考文献

- [1] MIYAHIRA A K, ZARIF J C, COOMBS C C, et al. Prostate cancer research in the 21st century; report from the 2021 Coffey-Holden prostate cancer academy meeting[J]. Prostate, 2022, 82(2): 169-181.
- [2] YOON J G, MOHAMED I, SMITH D A, et al. The modern therapeutic & imaging landscape of metastatic prostate cancer: a primer for radiologists[J]. Abdom Radiol (NY), 2022, 47(2): 781-800.
- [3] 胡园, WANG Peng, DAI Wen-li. PSMA分子探针在非前列腺肿瘤中的临床应用[J]. 海南医学, 2022, 33(7): 930-934.
- [4] CHENG Q, BUTLER W, ZHOU Y, 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.
- [5] MCHUGH J, SAUNDERS E J, DADAEV T, et al. Prostate cancer risk in men of differing genetic ancestry and approaches to disease screening and management in these groups[J]. Br J Cancer, 2022, 126(10): 1366-1373.
- [6] MEI R, FAROLFI A, MORIGI J J, et al. The role of prostate-specific membrane antigen PET/computed tomography in the management of prostate cancer patients: could we ask for more? [J]. Curr Opin Urol, 2022, 32(3): 269-276.
- [1] 庞洪波, 董艳霞. 比较经直肠与经会阴前列腺穿刺活检术对前列腺癌的诊断价值[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(5): 83-85.
- [1] 庞洪波, 董艳霞. 超声检测前列腺体积与前列腺特异性抗原联合检测在前列腺癌诊断中的应用意义[J]. 罕少疾病杂志, 2022, 29(6): 99-101.
- [9] GNANAPRAGASAM V J, GREENBERG D, BURNET N. Urinary symptoms and prostate cancer—the misconception that may be preventing earlier presentation and better survival outcomes[J]. BMC Med, 2022, 20(1): 264.
- [10] HENNING G M, ANDRIOLE G L, KIM E H. Liquid biomarkers for early detection of prostate cancer and summary of available data for their use in African-American men[J]. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2022, 25(2): 180-186.
- [11] MAESTRONI U, CAVALIERI D M, CAMPOBASSO D, et al. PSA-IgM and iXip in the diagnosis and management of prostate cancer: clinical relevance and future potential. A review[J]. Acta Biomed, 2022, 92(6): e2021344.
- [12] 徐飞, 彭向前, 徐天才, 等. 18F-FDG PET/CT显像联合PSMA检测对前列腺癌诊断的应用价值[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(1): 124-126.
- [13] 沈茜樱, 顾红梅. 基于多参数磁共振放射组学预测临床显著性前列腺癌[J]. 中国CT和MRI杂志, 2024, 22(1): 120-123.
- [14] 彭妙官, 张莹. 前列腺癌低氧相关基因预后风险模型的建立与分析[J]. 热带医学杂志, 2022, 22(4): 544-548.
- [15] 朱勇, 杨德林. 谷胱甘肽S-转移酶P1基因甲基化在前列腺癌发生、诊治和预后预测中的作用研究进展[J]. 山东医药, 2022, 62(9): 109-112.

(收稿日期: 2022-11-25)

(校对编辑: 孙晓晴)