

论 著

ESRP1联合多模态MRI对前列腺癌的诊断价值及ESRP1对病理发展的影响机制*

贾啟龙¹ 程艳玲¹ 杨博文¹
蒋刘江² 李亮杰^{1,*}

1.喀什地区第一人民医院影像中心
2.喀什地区第一人民医院肿瘤微创科
(新疆 喀什 844000)

【摘要】目的 探究上皮剪接调节蛋白1(ESRP1)联合多模态MRI对前列腺癌的诊断价值及ESRP1对病理发展的影响机制。方法 通过多模态MRI对60例前列腺外周带病变患者(46例前列腺外周带慢性炎症患者,14例早期前列腺癌患者)的前列腺外周带病灶进行检查,通过RT-qPCR检测前列腺外周带病变组织ESRP1的mRNA水平。将PC-3细胞分为对照组、shRNA-NC组、shRNA-ESRP1组、LV-NC组和LV-ESRP1组。使用Lipofectamine 2000对细胞转染shRNA-NC、shRNA-ESRP1、LV-NC和LV-ESRP1。通过MTT法检测细胞增殖;通过流式细胞术检测细胞凋亡;通过Transwell检测细胞迁移和侵袭;通过RT-qPCR检测细胞中ESRP1、Bax、Bcl-2、MMP2、MMP9、E-cadherin、N-cadherin和Vimentin的mRNA表达水平;通过Western blot检测细胞中ESRP1、p-PI3K、p-AKT和p-NF-κB p65蛋白表达水平。结果 与前列腺外周带慢性炎症患者相比,早期前列腺癌患者外周带病变组织中ESRP1的mRNA水平升高(t=6.372, P<0.001)。多模态MRI联合ESRP1 mRNA诊断早期前列腺癌的曲线下面积和敏感性高于多模态MRI或ESRP1 mRNA的单独诊断。与对照组和shRNA-NC组比较,shRNA-ESRP1组ESRP1的mRNA和蛋白表达水平均降低,相对细胞活力降低,细胞凋亡率和Bax的mRNA表达水平升高,Bcl-2的mRNA表达水平降低,迁移和侵袭细胞数量降低,MMP2和MMP9的mRNA表达水平均降低,E-cadherin的mRNA表达水平升高,N-cadherin和Vimentin的mRNA表达水平降低,p-PI3K、p-AKT和p-NF-κB p65表达水平降低(P<0.05)。与对照组和LV-NC组比较,LV-ESRP1组ESRP1的mRNA和蛋白表达水平、相对细胞活力、迁移和侵袭细胞数量、Bcl-2、MMP2、MMP9、N-cadherin和Vimentin的mRNA水平、p-PI3K、p-AKT和p-NF-κB p65表达水平均降低(P<0.05),细胞凋亡率、Bax和E-cadherin的mRNA水平均升高(P<0.05)。与对照组和LV-NC组比较,LV-ESRP1组ESRP1的mRNA和蛋白表达水平、相对细胞活力、迁移和侵袭细胞数量、Bcl-2、MMP2、MMP9、N-cadherin和Vimentin的mRNA水平、p-PI3K、p-AKT和p-NF-κB p65表达水平均升高(P<0.05),细胞凋亡率、Bax和E-cadherin的mRNA水平均降低(P<0.05)。结论 多模态MRI联合ESRP1诊断早期前列腺癌具有较高价值,ESRP1可能通过PI3K/AKT/NF-κB通路调节前列腺癌细胞的恶性行为。

【关键词】前列腺癌;多模态MRI;上皮剪接调节蛋白1;PI3K/AKT/NF-κB通路
【中图分类号】R737.25
【文献标识码】A
【基金项目】新疆维吾尔自治区卫生健康青年医学科技人才专项科研项目(WJWY-202223);喀什地区应用技术与开发计划项目(KS2021074)
DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2024.11.040

The Diagnostic Value of ESRP1 Combined with Multimodal MRI in Prostate Cancer and the Mechanism of the Effect of ESRP1 on Pathological Development*

JIA Qi-long¹, CHENG Yan-ling¹, YANG Bo-wen¹, JIANG Liu-jiang², LI Liang-jie^{1,*}.
1.Imaging Center, First People's Hospital of Kashi, Kashi 844000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China
2.Department of Minimally Invasive Oncology, First People's Hospital of Kashi, Kashi 844000, Xinjiang Uygur Autonomous Region, China

ABSTRACT
Objective To reveal the diagnostic value of epithelial splicing regulatory protein 1 (ESRP1) combined with multimodal MRI in prostate cancer and the mechanism of ESRP1 on pathological development.
Methods 60 patients with prostatic peripheral zone lesions (46 patients with chronic inflammation of prostate peripheral zone and 14 patients with early prostate cancer) were examined by multimodal MRI, and the level of ESRP1 mRNA in prostate peripheral zone lesions was detected by RT-qPCR. PC-3 cells were divided into Control group, shRNA-NC, shRNA-EsRP1, LV-NC and LV-EsRP1. The cells were transfected with shRNA-NC, shRNA-ESRP1, LV-NC and LV-ESRP1 with Lipofectamine 2000. Cell proliferation was detected by MTT method. Apoptosis was detected by flow cytometry. Cell migration and invasion were detected by Transwell. The levels of ESRP1, Bax, Bcl-2, MMP2, MMP9, E-cadherin, N-cadherin and Vimentin mRNA in the cells were detected by RT-qPCR. The levels of ESRP1, p-PI3K, p-AKT and p-NF-κB p65 protein in the cells were detected by Western blot. **Results** Compared with the patients with with chronic inflammation of prostate peripheral zone, the level of ESRP1 mRNA in the lesions of the peripheral zone of patients with early prostate cancer was increased (t=6.372, P<0.001). The area under the curve (AUC) and sensitivity of multimodal MRI combined with ESRP1 mRNA in the diagnosis of early prostate cancer were higher than those of multimodal MRI or ESRP1 mRNA alone. Compared with Control group and shRNA-NC group, the mRNA and protein expression levels of ESRP1, relative cell viability, number of migrating and invasive cells, mRNA levels of Bcl-2, MMP2, MMP9, N-cadherin and Vimentin, expression levels of p-PI3K, p-AKT and p-NF-κB p65 in shRNA-ESRP1 group were decreased, and the apoptosis rate, mRNA levels of Bax and E-cadherin were increased (P<0.05). Compared with Control group and LV-NC group, the mRNA and protein expression levels of ESRP1, relative cell viability, number of migrating and invasive cells, mRNA levels of Bcl-2, MMP2, MMP9, N-cadherin and Vimentin, expression levels of p-PI3K, p-AKT and p-NF-κB p65 in LV-ESRP1 group were increased, and the apoptosis rate, mRNA levels of Bax and E-cadherin were decreased (P<0.05). **Conclusion** Multimodal MRI combined with ESRP1 is of high value in the diagnosis of early prostate cancer. ESRP1 may regulate the malignant behavior of prostate cancer cells through PI3K/AKT/NF-κB pathway.
Keywords: Prostate Cancer; Multimodal MRI; Epithelial Splicing Regulatory Protein 1; PI3K/AKT/NF-κB Pathway

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是最常见的男性泌尿生殖系统恶性肿瘤之一^[1-2],约占全世界所有新诊断男性癌症的15%^[3]。在我国,前列腺癌发病率逐年上升,且许多患者确诊时已进入进展期,严重威胁患者生命健康^[4-5]。前列腺癌70%发生于外周带,而慢性前列腺炎的好发部位也是外周带^[6-7]。且慢性前列腺炎临床表现与前列腺癌类似,因此,如何有效诊断前列腺外周带慢性炎症和早期前列腺癌对指导选择治疗方案是必不可少的。目前,磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)被认为是前列腺癌的最佳影像学诊断技术^[8-9]。多模态MRI包括常规检查的形态学序列[T₁加权成像(T₁-weighted imaging, T₁WI)、T₂加权成像(T₂-weighted imaging, T₂WI)]和功能成像序列[动态增强扫描(dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)、扩散加权成像(diffusion-weighted imaging, DWI)、磁共振波谱成像(magnetic resonance spectroscopy, MRS)、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)],已经逐步应用于前列腺的诊断及研究,进一步提高了前列腺癌诊断的准确性^[10-11]。目前,血清前列腺特异性抗原(Prostate specific antigen, PSA)检测及穿刺活检是目前临床确诊前列腺癌的主要手段,但PSA诊断前列腺癌的特异性不高,尤其PSA在4-10ng/mL时诊断困难,称为“灰色”区域^[12]。因此,筛选候选前列腺癌诊断标志物具有重要意义。上皮剪接调节蛋白1(epithelial splicing regulatory protein 1, ESRP1)是一种上皮细胞特异性剪接因子,通过对多个靶基因进行选择性地剪接来调控肿瘤生长和转移。最近文献报道,ESRP1在前列腺癌中表达上调,并与患者预后有关^[13-15]。然而,目前尚无学者报道ESRP1诊断前列腺癌的价值及其对病理发展的影响。因此,本研究考察了ESRP1联合多模态MRI对前列腺癌的诊断价值及ESRP1对病理发展的影响机制。

1 资料与方法

【第一作者】贾啟龙,男,副主任医师,主要研究方向:影像诊断学。E-mail: QiqilongJia12@163.com
【通讯作者】李亮杰,男,副主任医师,主要研究方向:影像诊断学。E-mail: 507987935@qq.com

1.1 实验材料 人前列腺癌细胞系(PC-3)(美国ATCC)。Ham's F-12K培养基(21127-022, 美国Invitrogen公司)。胎牛血清(FBS, 10100147, 美国Gibco公司)。靶向ESRP1的shRNA慢病毒载体(shRNA-ESRP1)、阴性对照shRNA慢病毒载体(shRNA-NC)、ESRP1过表达慢病毒载体(LV-ESRP1)和阴性对照慢病毒载体(LV-NC)(吉玛基因)。引物(生工生物)。四甲基偶氮唑盐(MTT, M8180-1, 北京索莱宝科技有限公司)。Transwell(8 μm 孔径, 3422, 美国Corning公司)。Annexin V-FITC/ PI试剂盒(C1062M, 碧云天生物技术研究)。ESRP1一抗(ab262886)、β-actin一抗(ab8227)和HRP标记的二抗(ab6721)(英国Abcam公司)。PI3K(4257)、p-PI3K(17366)、AKT(4691)、p-AKT(4060)、NF-κB p65(8242)和p-NF-κB p65(3033)一抗(美国cell signaling technology公司)。

1.2 患者病例收集 2021年8月至2022年8月期间收集我院收治的60例前列腺外周带病变病例, 平均年龄54±6.7岁。

纳入标准: PSA水平介于4~10ng/mL; 经B超筛查纳入前列腺外周带病变患者; 无MRI其他检查禁忌证并知情同意。排除标准: PSA水平<4 ng/mL及>10 ng/mL的患者; 配合不佳, MRI图像质量差的患者; 接受过检查或治疗的患者。患者经直肠超声引导下穿刺活检结果或手术病理证实。本研究经过新疆喀什地区第一人民医院科研伦理委员会审批通过(审批编号: [2021]快审研第(19)号), 受试所有患者均签署知情同意书。

1.3 多模态MRI检查 检查设备为德国SIEMENS公司Skyra3.0T超导磁共振成像仪。后处理软件版本为Syngo Via 10B。患者禁食禁水6 h, 检查前半小时排空膀胱后进行多模态MRI检查, 检查内容包括T₁WI、T₂WI图像(形态、信号强度、信号均匀度、边界、患侧外周带轮廓、内外腺分界、前列腺包膜)、DWI(低信号、稍高信号、明显高信号)、表观弥散系数(apparent diffusion coefficients, ADC)值测量、DCE(时间-信号强度曲线类型)的特征以及磁共振波谱(magnetic resonance spectroscopy, MRS)化合物(枸橼酸盐、胆碱等)的含量比值、SWI磁敏感加权成像特点等。由本院3位资深影像诊断副主任医师从形态学到功能成像参数特点进行综合分析, 然后得出多模态MRI检查结果。

1.4 细胞培养及分组处理 PC-3细胞培养在添加10% FBS的Ham's F-12K培养基中, 培养环境为: 5% CO₂、37℃。将PC-3细胞分为对照组、shRNA-NC组、shRNA-ESRP1组、LV-NC组和LV-ESRP1组。取对数生长期的PC-3细胞接种于6孔板(2×10⁵个细胞/孔), 达60%汇合时, 用Lipofectamine 2000试剂将shRNA-NC、shRNA-ESRP1、LV-NC和LV-ESRP1分别转染到shRNA-NC组、shRNA-ESRP1组、LV-NC组和LV-ESRP1组PC-3细胞中, 共转染48 h。通过RT-qPCR验证转染效率。对照组细胞不进行转染处理。

1.5 细胞增殖测定 转染细胞后, 将PC-3细胞接种在96孔板中(5×10³个细胞/孔), 37℃培养48 h, 然后与MTT 37℃孵育4 h。弃上清, 加入DMSO。酶标仪测量570 nm处光密度值(OD)。

1.6 细胞凋亡测定 转染细胞后, 将PC-3细胞接种在6孔板中(1×10⁵个细胞/孔), 37℃培养48 h, PBS重悬细胞。将5×10⁴个PC-3细胞8000 rpm/min离心5 min, 弃上清, 与195 μL结合缓冲液、5 μL的Annexin V-FITC和10 μL的PI避光孵育5 min。使用BD FACSCalibur流式细胞仪检测细胞凋亡率。

1.7 细胞迁移和侵袭测定 转染细胞后, 用200 μL无血清培养基重悬1×10⁴个PC-3细胞并加入Transwell上室。下室加入800 μL含20% FBS的培养基。孵育48 h后, 4%多聚甲醛固定30 min, 1%结晶紫染色15 min。显微镜下计数迁移细胞数。上室用50 μL Matrigel(250 μg/mL)包被用于评估细胞侵袭能力。

1.8 RT-qPCR实验 通过RT-qPCR检测前列腺外周带病变组织ESRP1 mRNA水平和PC-3细胞中ESRP1、Bax、Bcl-2、MMP2、MMP9、E-cadherin、N-cadherin和Vimentin的mRNA表达水平。总RNA经Trizol提取后, 通过NanoDrop 1000超微量分光光度计测定其浓度和纯度。使用反转录试剂盒将总RNA逆转录为cDNA。然后在Bio-Rad CFX96荧光定量PCR仪上利用TB Green Premix Ex Taq II进行扩增。引物序列见表1。β-actin作为内参。使用2^{-ΔΔCT}法计算相对表达量。

表1 引物碱基序列

基因	引物序列(5'-3')
ESRP1	F: CTCAGGGTCTGAAGGAACGGA
	R: TACCGGGTCCCATGTGATG
Bax	F: TCCACCAAGAAGCTGAGCGAG
	R: GTCCAGCCCATGATGGTTCT
Bcl-2	F: TTCTTTGAGTTCGGTGGGG
	R: AGCCGATCTCGAAGGAAG
MMP2	F: GATGATGCCTTTGCTCGTGC
	R: CAAAGGGGTATCCATCGCCA
MMP9	F: CCCTTGTGCTCTTCCCTGGA
	R: TCTGCCACCCGAGTGTAACC
E-cadherin	F: AAAGGCCCATTTTCTAAAAACCT
	R: TGCCTTCTCTATCCAGAGGCT
N-cadherin	F: CCATCAAGCCTGTGGGAATC
	R: GCCGCTTTAAGGCCCTCAT
Vimentin	F: GACGCCATCAACACCGAGTT
	R: CTTTGTCTGTTGTTAGCTGGT
β-actin	F: GAGCTACGAGCTGCCTGACG
	R: GTAGTTTCGTGGATGCCACAG

1.9 Western blot实验 PC-3细胞经RIPA裂解液裂解提取总蛋白, 经BCA法定量后将总蛋白(30 μg/泳道)加载到10% SDS-PAGE上电泳分离并转移到PVDF膜上, 5%脱脂牛奶封闭1 h后, 将PVDF膜与1: 5000稀释的ESRP1、PI3K、p-PI3K、AKT、p-AKT、NF-κB p65、p-NF-κB p65和β-actin一抗4℃孵育过夜, 然后与1: 3000稀释的HRP标记的二抗室温孵育1 h, ECL显影。β-actin作为内参。

1.10 统计学方法 使用SPSS 22.0软件分析数据。采用单因素方差分析和LSD检验分析组间差异。使用medcalc软件进行ROC曲线分析。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 多模态MRI联合前列腺外周带病变组织ESRP1 mRNA诊断早期前列腺癌的价值 临床病理证实60例前列腺外周带病变患者中, 46例为前列腺外周带慢性炎症, 14例为早期前列腺癌。通过RT-qPCR检测前列腺外周带病变组织ESRP1 mRNA水平, 结果显示, 与前列腺外周带慢性炎症患者相比, 早期前列腺癌患者外周带病变组织中ESRP1的mRNA水平升高(t=6.372, P<0.001), 见图1。ROC曲线分析显示, 多模态MRI联合ESRP1 mRNA诊断早期前列腺癌的曲线下面积(AUC)和敏感性高于多模态MRI或ESRP1 mRNA的单独诊断。见表2和图2。

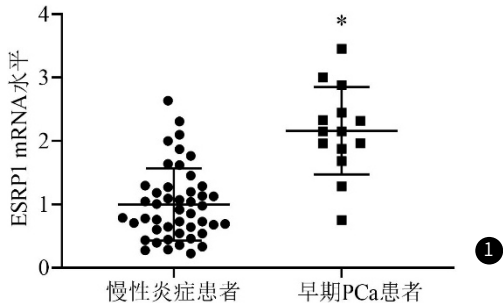


图1 前列腺外周带慢性炎症患者和早期前列腺癌患者外周带病变组织中ESRP1的mRNA水平(注: 与慢性炎症组比较, *P<0.05)。

表2 ROC曲线分析结果

参数	MRI	ESRP1	MRI+ESRP1
AUC	0.852	0.902	0.938
灵敏度(%)	85.71	85.71	85.71
特异性(%)	84.78	86.96	97.83

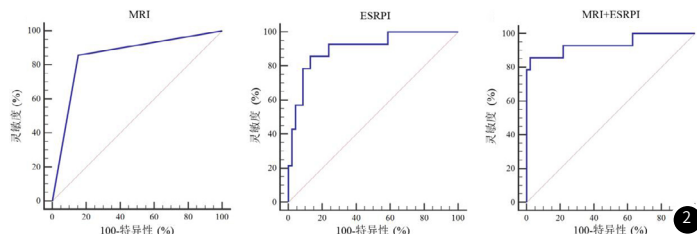


图2 多模态MRI和前列腺外周带病变组织ESRP1 mRNA诊断早期前列腺癌的ROC曲线(注:左图:多模态MRI单独诊断ROC曲线;中图:ESRP1 mRNA单独诊断ROC曲线;右图:多模态MRI和ESRP1 mRNA的联合诊断ROC曲线)。

2.2 ESRP1对PC-3细胞增殖的调控作用 与对照组和shRNA-NC组比较, shRNA-ESRP1组ESRP1的mRNA和蛋白水平均降低($P<0.05$), 相对细胞活力降低($P<0.05$)。与对照组和LV-NC组比较, LV-ESRP1组ESRP1的mRNA和蛋白水平均升高($P<0.05$), 相对细胞活力升高($P<0.05$)。见图3。

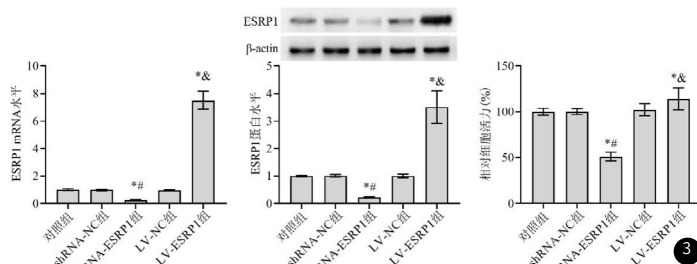


图3 ESRP1对PC-3细胞增殖的调控作用。左图和中图: 各组PC-3细胞中ESRP1 mRNA和蛋白相对表达水平; 右图: 各组PC-3细胞的相对细胞活力; 与对照组比较, $^*P<0.05$; 与shRNA-NC组比较, $^*P<0.05$; 与LV-NC组比较, $^*P<0.05$ 。

2.3 ESRP1对PC-3细胞凋亡的调控作用 与对照组和shRNA-NC组比较, shRNA-ESRP1组的细胞凋亡率和Bax的mRNA水平升高, Bcl-2的mRNA水平降低($P<0.05$)。与对照组和LV-NC组比较, LV-ESRP1组的Bax的mRNA水平降低, Bcl-2的mRNA水平升高($P<0.05$)。见图4。

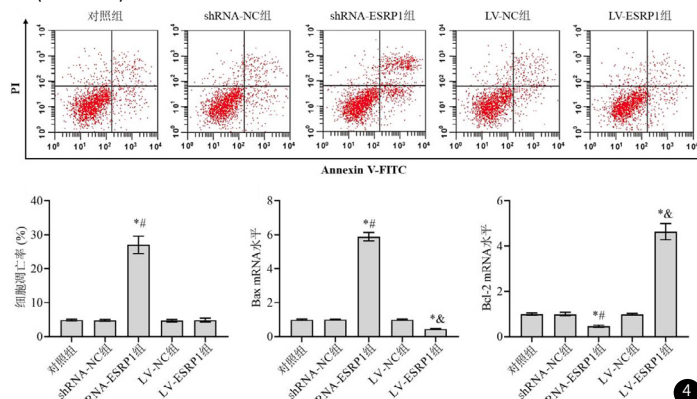


图4A-图4D ESRP1对PC-3细胞凋亡的调控作用。上图: 流式细胞图; 左图: 细胞凋亡率; 中图和右图: Bax和Bcl-2 mRNA相对表达水平; 与对照组比较, $^*P<0.05$; 与shRNA-NC组比较, $^*P<0.05$; 与LV-NC组比较, $^*P<0.05$ 。

2.4 ESRP1对PC-3细胞迁移和侵袭的调控作用 与对照组和shRNA-NC组比较, shRNA-ESRP1组的迁移和侵袭细胞数量降低, MMP2和MMP9的mRNA水平降低($P<0.05$)。与对照组和LV-NC组比较, LV-ESRP1组的迁移和侵袭细胞数量升高, MMP2和MMP9的mRNA水平升高($P<0.05$)。见图5和图6。

2.5 ESRP1对PC-3细胞EMT的调控作用 与对照组和shRNA-NC组比较, shRNA-ESRP1组E-cadherin的mRNA水平升高, N-cadherin和Vimentin的mRNA水平降低($P<0.05$)。与对照组和LV-NC组比较, LV-ESRP1组E-cadherin的mRNA水平降低, N-cadherin和Vimentin的mRNA水平升高($P<0.05$)。见图7。

2.6 ESRP1对PC-3细胞PI3K/AKT/NF- κ B通路的调控作用 与对照组和shRNA-NC组比较, shRNA-ESRP1组的p-PI3K、p-AKT和

p-NF- κ B p65水平降低($P<0.05$)。与对照组和LV-NC组比较, LV-ESRP1组的p-PI3K、p-AKT和p-NF- κ B p65水平升高($P<0.05$)。见图8。

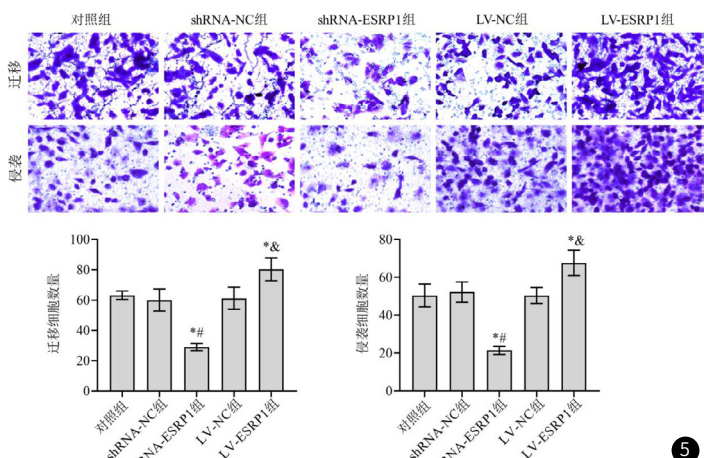


图5 各组PC-3细胞的迁移和侵袭数量。上图: Transwell检测的迁移和侵袭细胞图($\times 400$ 倍); 左图: 迁移和侵袭细胞数量; 与对照组比较, $^*P<0.05$; 与shRNA-NC组比较, $^*P<0.05$; 与LV-NC组比较, $^*P<0.05$ 。

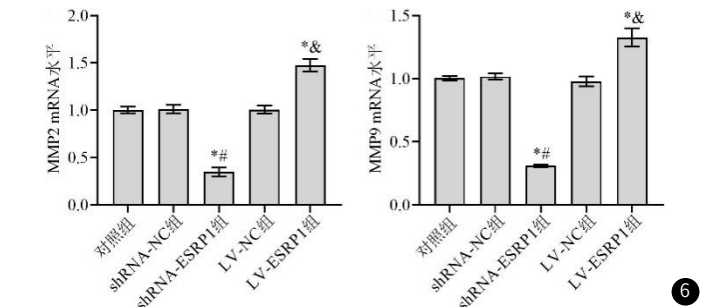


图6 各组PC-3细胞中迁移和侵袭相关基因转录水平。左右图: MMP2和MMP9 mRNA相对表达水平; 与对照组比较, $^*P<0.05$; 与shRNA-NC组比较, $^*P<0.05$; 与LV-NC组比较, $^*P<0.05$ 。

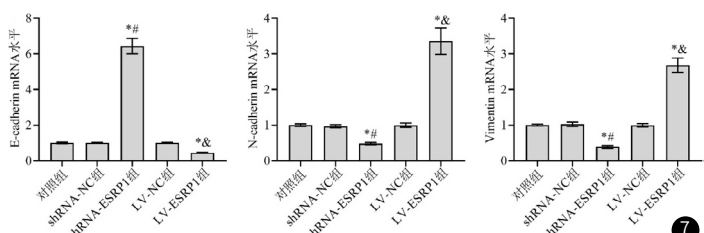


图7 各组PC-3细胞中EMT相关基因转录水平。左中右图: E-cadherin, N-cadherin和Vimentin的mRNA相对表达水平; 与对照组比较, $^*P<0.05$; 与shRNA-NC组比较, $^*P<0.05$; 与LV-NC组比较, $^*P<0.05$ 。

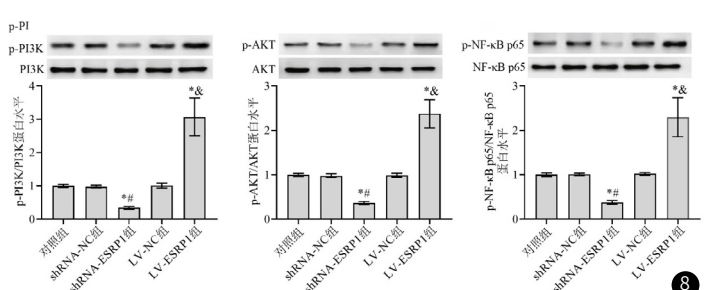


图8 各组PC-3细胞中PI3K/AKT/NF- κ B通路的活化情况。左中右图: PI3K、AKT和NF- κ B p65蛋白磷酸化水平; 与对照组比较, $^*P<0.05$; 与shRNA-NC组比较, $^*P<0.05$; 与LV-NC组比较, $^*P<0.05$ 。

3 讨论

慢性前列腺炎与早期前列腺癌因好发部位一致,常规影像学特点相近难以区分。另外,前列腺特异性抗原PSA 4-10 ng/mL范围区间为前列腺癌与非前列腺癌诊断的“灰色区”。多模态MRI的联合应用可能有助于早期前列腺癌的诊断。本研究通过多模态MRI从常规影像的形态学(T₁WI、T₂WI、T₂WI-FS)结合功能成像(DWI、DCE-MRI、MRS、SWI)角度对前列腺外周带病灶进行多参数、多序列、多方位分析,结果表明多模态MRI诊断早期前列腺癌的AUC、敏感性和特异性分别为0.852、85.71%和84.78%,诊断价值高于其他学者报道的单模态MRI诊断价值^[16-17]。因此,本研究证实了多模态MRI诊断早期前列腺癌具有优势。

RNA结合蛋白(RNA-binding protein, RBPs)与新生和成熟的RNA结合,执行诸如选择性剪接和RNA稳定等生物学功能。RBPs具有独特的RNA识别结合基序,以基于序列和结构的方式与RNA形成复合物。多种RBPs的异常表达在肿瘤发生和癌症进展机制中起重要作用,包括细胞增殖、肿瘤生长、侵袭、转移和化疗耐药。上皮剪接调节蛋白1(ESRP1)是一种上皮细胞特异性剪接因子,调节许多细胞过程。最近,有学者报道了ESRP1在前列腺癌患者中异常表达。例如, Lee等^[13],采用免疫组化法检测了514例前列腺癌患者肿瘤组织和正常组织中ESRP1的表达,结果显示,ESRP1在肿瘤组织中的表达明显高于正常组,ESRP1是肿瘤特异性生存率和生化复发的显著危险因素。Freytag等^[14]研究表明,ESRP1高表达的前列腺癌患者的预后更差。Stinnesbeck等^[15]报道,ESRP1与前列腺癌患者的生化无复发生存率独立相关。本研究表明,早期前列腺癌患者外周带病变组织中ESRP1 mRNA水平明显高于前列腺外周带慢性炎症患者,与前人文献报道结果一致。目前,尚无学者研究ESRP1在前列腺癌早期诊断中的应用。本研究表明,前列腺外周带病变组织ESRP1 mRNA诊断早期前列腺癌的AUC、敏感性和特异性分别为0.902、85.71%和86.96%,具有较高诊断价值。进一步分析显示,多模态MRI联合ESRP1 mRNA诊断早期前列腺癌的价值高于单独诊断,具有潜在的临床应用参考价值。

为了揭示ESRP1在前列腺癌发生发展中的作用,本研究考察了下调或上调对PC-3细胞的影响,结果表明,下调ESRP1可抑制PC-3细胞的增殖、迁移和侵袭,而上调ESRP1则起到了相反的作用,这些结果说明ESRP1在前列腺癌中是一种致癌基因。与结直肠癌中的作用一致^[18]。其他学者报道,在肿瘤进展过程中,ESRP1通过对多个靶基因(CD44、FGFR、PTBP1、LYN、ENAH、SPAG1和ZMYND8等)进行选择性地剪接来调节肿瘤细胞增殖和转移^[19-20]。解决癌细胞转移和侵袭的问题是前列腺癌治疗中最大的挑战。肿瘤细胞转移的早期阶段是侵袭周围细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)^[21]。基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinase, MMPs)是降解ECM的主要酶,主要以MMP-2和MMP-9为主^[21]。本研究表明下调ESRP1抑制了PC-3细胞中MMP-2和MMP-9的转录,这可能是ESRP1调控PC-3细胞转移潜能的途径之一。另外,EMT过程中,上皮细胞失去细胞极性以及与基底膜的连接,癌细胞获得了更高的迁移和侵袭能力以及降解ECM的能力^[22]。因此,抑制EMT是抑制肿瘤转移的关键。本研究表明下调ESRP1促进了PC-3细胞中E-cadherin的转录,抑制了N-cadherin和Vimentin的转录,从而抑制了EMT。其他文献指出,ESRP1调节多个EMT相关基因的表达,ESRP1的高表达促进了EMT和肿瘤转移^[19-20],这也进一步支持本研究结果。

PI3K/AKT信号通路的激活在各种类型的癌症中非常常见,它参与包括增殖、侵袭和免疫逃逸在内的多种事件。并且,PI3K/AKT信号通路调节EMT^[23-24]。PI3K/Akt通路的激活还通过磷酸化核因子抑制蛋白-κB(Nuclear factor-κB inhibitor protein, IκBα)来激活NF-κB^[23,25]。这种磷酸化导致IκBα从NF-κB解离,从而使NF-κB自由迁移到细胞核中并激活多个基因的转录。NF-κB通路已被证明与肿瘤EMT密切相关^[26]。活化的NF-κB在细胞核中与靶基因(MMP-2和MMP-9等)的顺式作用元件增强子结合并激活其转录^[27]。本研究表明下调ESRP1抑制了PC-3细胞中PI3K/AKT/NF-κB通路的活化,而上调ESRP1则促进了该通路的活化。

Fagoonee等人报道,ESRP1的高表达激活了AKT^[20]。结合本研究结果可知,ESRP1可能通过PI3K/AKT/NF-κB通路调节前列腺癌细胞的恶性行为。

综上所述,本研究表明多模态MRI联合ESRP1诊断早期前列腺癌具有较高价值,ESRP1可能通过PI3K/AKT/NF-κB通路调节前列腺癌细胞的恶性行为。本研究为前列腺癌的诊断和治疗提供了新途径,具有参考价值。

参考文献

- [1]李玉梅.组织DDX5、PBX3的表达对前列腺癌术后复发的预测价值[J].罕少疾病杂志,2024,31(4):74-76.
- [2]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.
- [3]刘晓敏.前列腺癌的多参数MRI研究进展[J].国际医学放射学杂志,2018,41(3):328-331.
- [4]Li J,Xu C,Lee HJ,et al.A genomic and epigenomic atlas of prostate cancer in Asian populations [J].Nature,2020,580(7801):93-99.
- [5]Liu X,Yu C,Bi Y,et al.Trends and age-period-cohort effect on incidence and mortality of prostate cancer from 1990 to 2017 in China[J].Public Health,2019,172:70-80.
- [6]Dikaos N,Giganti F,Sidhu HS,et al.Multi-parametric MRI zone-specific diagnostic model performance compared with experienced radiologists for detection of prostate cancer[J].Eur Radiol,2019,29(8):4150-4159.
- [7]郭吉峰,纪志英,解丙坤,等.T₂WI联合DWI及DCE对外周带慢性前列腺炎与前列腺癌的诊断效能分析[J].磁共振成像,2020,11(12):1182-1185.
- [8]韩丽堂,何冠勇,喻晴,等.MRI多模型扩散加权成像及PSA相关指标诊断前列腺癌的价值[J].中国CT和MRI杂志,2023,21(3):121-123,152.
- [9]闫旭,麦筱莉.基于扩散的MR成像技术在前列腺癌诊断中的应用进展[J].中国CT和MRI杂志,2024,22(4):173-176.
- [10]潘金万,李棠华.磁共振弥散加权成像和动态对比增强多参数在前列腺癌诊断中的价值研究[J].实用医学影像杂志,2022,23(3):225-228.
- [11]梁洁,季建伟,樊子健,等.3.0 T磁共振T₂WI联合DWI及DCE对前列腺癌的诊断价值[J].磁共振成像,2016,7(5):337-341.
- [12]康振,张配配,李拔森,等.前列腺影像报告与数据系统对前列腺特异性抗原灰区前列腺癌的诊断价值[J].重庆医学,2017,46(22):3050-3052,3056.
- [13]Lee HH, Lee AJ, Park WS, et al. Epithelial splicing regulatory protein (ESRP1) expression in an unfavorable prognostic factor in prostate cancer patients[J]. Front Oncol, 2020, 10: 556650.
- [14]Freytag M, Kluth M, Bady E, et al. Epithelial splicing regulatory protein 1 and 2 (ESRP1 and ESRP2) upregulation predicts poor prognosis in prostate cancer[J]. BMC Cancer, 2020, 20(1): 1220.
- [15]Stinnesbeck M, Kristiansen A, Ellinger J, et al. Prognostic role of TSPAN1, KIAA1324 and ESRP1 in prostate cancer[J]. Apms, 2021, 129(4): 204-212.
- [16]吴升浩.多参数MRI对前列腺癌诊断价值的研究[D].温州:温州医科大学,2017.
- [17]殷慧佳.多模态磁共振成像对前列腺癌的诊断价值及其危险度评估[D].新乡:新乡医学院,2020.
- [18]Vadlamudi Y, Kang SC. Silencing ESRP1 expression promotes caspase-independent cell death via nuclear translocation of AIF in colon cancer cells [J]. Cell Signal, 2022, 91: 110237.
- [19]Ishii H, Saitoh M, Sakamoto K, et al. Epithelial splicing regulatory proteins 1 (ESRP1) and 2 (ESRP2) suppress cancer cell motility via different mechanisms[J]. J Biol Chem, 2014, 289(40): 27386-27399.
- [20]Fagoonee S, Picco G, Orso F, et al. The RNA-binding protein ESRP1 promotes human colorectal cancer progression[J]. Oncotarget, 2017, 8(6): 10007-10024.
- [21]Valastyan S, Weinberg RA. Tumor metastasis: molecular insights and evolving paradigms[J]. Cell, 2011, 147(2): 275-292.
- [22]Zhang C, Zhu X, Hua Y, et al. YY1 mediates TGF-β1-induced EMT and pro-fibrogenesis in alveolar epithelial cells[J]. Respir Res, 2019, 20(1): 249.
- [23]Chi M, Liu J, Mei C, et al. TEAD4 functions as a prognostic biomarker and triggers EMT via PI3K/AKT pathway in bladder cancer[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2022, 41(1): 175.
- [24]Wang C, Yang Z, Xu E, et al. Apolipoprotein C-II induces EMT to promote gastric cancer peritoneal metastasis via PI3K/AKT/mTOR pathway[J]. Clin Transl Med, 2021, 11(8): e522.
- [25]Peng Y, Wang Y, Zhou C, et al. PI3K/Akt/mTOR pathway and its role in cancer therapeutics: are we making headway? [J]. Front Oncol, 2022, 12: 819128.
- [26]Xiao K, He W, Guan W, et al. Mesenchymal stem cells reverse EMT process through blocking the activation of NF-κB and Hedgehog pathways in LPS-induced acute lung injury[J]. Cell Death Dis, 2020, 11(10): 863.
- [27]Orr AW, Sanders JM, Bevard M, et al. The subendothelial extracellular matrix modulates NF-κB activation by flow: a potential role in atherosclerosis[J]. J Cell Biol, 2005, 169(1): 191-202.

(收稿日期: 2023-06-24)

(校对编辑: 江丽华)