

# 前列腺癌组织肝激酶 B1, Rab 鸟嘌呤核苷酸交换因子 -5 mRNA 表达水平与临床病理特征和预后的相关性研究

荣 蓉<sup>a</sup>, 古 颖<sup>a</sup>, 高 翔<sup>a</sup>, 张 磊<sup>b</sup> (首都医科大学附属北京中医医院 a. 检验科; b. 泌尿外科, 北京 100010)

**摘要:** **目的** 研究前列腺癌患者癌组织中肝激酶 B1 (liver kinase B1, LKB1) 及 Rab 鸟嘌呤核苷酸交换因子 -5 (Rab guanine nucleotide exchange factor-5, Rab EX-5) mRNA 表达及临床意义。**方法** 应用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 检测 92 例前列腺癌组织和 80 例良性前列腺增生组织中 LKB1 及 RabEX-5 mRNA 的表达, 比较 LKB1, RabEX-5 mRNA 表达组间差异及与临床病理特征的关系。Pearson 线性相关分析 LKB1 与 RabEX-5 mRNA 表达的相关性。Kaplan-Meier 生存分析 LKB1, RabEX-5 mRNA 表达与前列腺癌患者生存预后的关系。多因素 COX 回归分析影响前列腺癌患者生存预后的危险因素。**结果** 与前列腺增生组织相比, 前列腺癌组织中 RabEX-5 mRNA 表达明显升高 ( $1.311 \pm 0.374$  vs  $0.457 \pm 0.083$ ), 差异有统计学意义 ( $t=20.758, P=0.000$ ), 而 LKB1 mRNA 表达显著降低 ( $0.373 \pm 0.052$  vs  $1.234 \pm 0.268$ ), 差异有统计学意义 ( $t=30.181, P=0.000$ )。LKB1, RabEX-5 mRNA 表达与 Gleason 评分、骨转移、TNM 分期有关 ( $t=2.419\sim 9.965$ , 均  $P<0.05$ ), 与年龄、前列腺特异抗原 (PSA) 水平无关 ( $t=0.379\sim 1.453$ , 均  $P>0.05$ )。前列腺癌组织中 LKB1 与 RabEX-5 mRNA 的表达呈显著负相关 ( $r=-0.402, P=0.000$ )。低 LKB1 表达组 3 年总体生存率低于高 LKB1 表达组 ( $\chi^2=55.605, P=0.000$ ), 高 RabEX-5 表达组 3 年总体生存率低于低 RabEX-5 表达组 ( $\chi^2=29.435, P=0.000$ )。多因素 COX 回归分析结果表明, Gleason 评分  $\geq 7$  分 (OR=2.671,  $P=0.018$ )、骨转移 (OR=1.528,  $P=0.031$ )、TNM 分期为 III 期 (OR=1.634,  $P=0.037$ ), LKB1 mRNA 低表达 (OR=1.764,  $P=0.008$ ) 及 RabEX-5 mRNA 高表达 (OR=2.587,  $P=0.000$ ) 是影响前列腺癌患者生存预后的危险因素 ( $P<0.05$ )。**结论** 前列腺癌组织中 RabEX-5 mRNA 表达升高, 而 LKB1 mRNA 表达降低, 二者共同参与前列腺癌的发生发展, 有望成为评估前列腺癌患者预后的组织肿瘤标志物。

**关键词:** 前列腺癌; 肝激酶 B1; Rab 鸟嘌呤核苷酸交换因子 -5; 临床病理特征

**中图分类号:** R737.25; R730.43 **文献标识码:** A **文章编号:** 1671-7414 (2021) 06-001-06

**doi:** 10.3969/j.issn.1671-7414.2021.06.001

## Correlation between the Expression Levels of Liver Kinase B1, Rab Guanine Nucleotide Exchange Factor-5 mRNA in Prostate Cancer Tissues and Its Clinicopathological Characteristics and Prognosis

RONG Rong<sup>a</sup>, GU Ying<sup>a</sup>, GAO Xiang<sup>a</sup>, ZHANG Lei<sup>b</sup>

(a. Department of Clinical Laboratory; b. Department of Urology Surgery, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100010, China)

**Abstract:** **Objective** To study the expression and clinical significance of liver kinase B1 (LKB1) and Rab guanine nucleotide exchange factor-5 (RabEX-5) mRNA in cancer tissues of prostate cancer patients. **Methods** Quantitative real-time PCR (qRT-PCR) was used to detect the expression of LKB1 and RabEX-5 mRNA in 92 cases of prostate cancer tissues and 80 cases of benign prostatic hyperplasia tissues. LKB1 and RabEX-5 mRNA expression differences between groups and their relationship with clinicopathological characteristics were compared. Pearson linear correlation analysis was used to analyze the correlation between LKB1 and RabEX-5 mRNA expression. Kaplan-Meier survival analysis were used to analyze the relationship between LKB1 and RabEX-5 expression and the survival prognosis of prostate cancer patients. Multivariate COX regression analysis was used to analyze the risk factors affecting the survival and prognosis of prostate cancer patients. **Results** Compared with prostatic hyperplasia tissues, the expression of RabEX-5 mRNA in prostate cancer tissue was significantly increased ( $1.311 \pm 0.374$  vs  $0.457 \pm 0.083$ ), the difference was statistically significant ( $t=20.758, P=0.000$ ), while the expression of LKB1 mRNA was significantly decreased ( $0.373 \pm 0.052$  vs  $1.234 \pm 0.268$ ), the difference was statistically significant ( $t=30.181, P=0.000$ ). The

**基金项目:** 2017 年北京市科技发展指导性计划项目 (BJSW2017018)。

**作者简介:** 荣蓉 (1979-), 女, 本科, 主管检验师, 研究方向: 医学临床检验, E-mail: beijingzy2021@163.com。

**通讯作者:** 高翔 (1975-), 女, 本科, 副主任技师, 研究方向: 医学临床检验。

expression of LKB1 and RabEX-5 mRNA were related to Gleason score, bone metastasis and TNM stage ( $t=2.419\sim 9.965$ , all  $P<0.05$ ), but not with age or prostate specific antigen (PSA) level ( $t=0.379\sim 1.453$ , all  $P>0.05$ ). The expression of LKB1 and RabEX-5 mRNA in prostate cancer tissue was significantly negatively correlated ( $r=-0.402$ ,  $P=0.000$ ). The 3-year overall survival rate of the low LKB1 expression group was lower than that of the high LKB1 expression group ( $\chi^2=55.605$ ,  $P=0.000$ ), and the 3-year overall survival rate of the high RabEX-5 expression group was lower than that of the low RabEX-5 expression group ( $\chi^2=29.435$ ,  $P=0.000$ ). Multivariate Cox regression analysis showed that Gleason score  $\geq 7$  scores (OR=2.671,  $P=0.018$ ), bone metastasis (OR=1.528,  $P=0.031$ ), TNM stage III (OR=1.634,  $P=0.037$ ), low expression of LKB1 mRNA (OR=1.764,  $P=0.008$ ) and high expression of RabEX-5 mRNA (OR=2.587,  $P=0.000$ ) were risk factors affecting the survival prognosis of prostate cancer patients ( $P<0.05$ ). **Conclusion** RabEX-5 mRNA expression was increased in prostate cancer tissues, while LKB1 mRNA expression is decreased. The two were jointly involved in the occurrence and development of prostate cancer. They are expected to become tissue tumor markers that indicate the prognosis of prostate cancer patients.

**Keywords:** prostate cancer; liver kinase B1; Rab guanine nucleotide exchange factor-5; clinicopathological characteristics

前列腺癌是男性常见的生殖系统恶性肿瘤, 每年全球发病患者达110万例, 占男性恶性肿瘤的25%<sup>[1]</sup>。近年来随着我国人口老龄化, 前列腺癌的发病率呈逐渐升高的趋势, 每年发病例数约14.49万例, 死亡例数约5.17万例<sup>[2]</sup>。目前前列腺癌的治疗方法包括根治性手术治疗、辅助内分泌治疗及紫杉醇类化疗等, 但由于前列腺癌是一种异质性疾病, 许多患者对辅助治疗效果不理想, 部分患者在内分泌治疗后出现治疗耐药或抵抗的现象, 导致肿瘤复发或转移<sup>[3]</sup>。因此, 探索前列腺癌的发生机制, 对于前列腺癌的诊断和治疗意义较大。肝激酶B1 (liver kinase B1, LKB1) 编码基因位于19p13.3, 该基因编码蛋白属于丝氨酸/苏氨酸激酶家族的一个成员, 参与调节正常细胞的极性状态<sup>[4]</sup>。近年来研究发现, LKB1在肺癌<sup>[5]</sup>、卵巢癌<sup>[6]</sup>等恶性肿瘤中存在表达降低现象, 其作为一种抑癌基因, 通过抑制下游靶基因AMPK $\alpha$ 的磷酸化激活, 抑制肿瘤的发生发展。Rab鸟嘌呤核苷酸交换因子-5 (Rab guanine nucleotide exchange factor-5, RabEX-5) 蛋白位于质膜, 属于小GTPase家族成员, RabEX-5可以作为鸟嘌呤-核苷酸交换因子, 通过与结合型GDP作用, 使其交换为GTP激活。据报道, RabEX-5作为肿瘤促癌基因, 在结直肠癌<sup>[7]</sup>、胃癌<sup>[8]</sup>等许多癌症中表达上调, 并与患者的不良生存预后密切相关。目前, LKB1及RabEX-5在前列腺癌中作用机制和临床意义尚不明确, 本研究通过研究前列腺癌组织中LKB1及RabEX-5的表达, 探讨两者在前列腺癌中的临床意义, 现报道如下。

## 1 材料与方法

1.1 研究对象 选自2017年2月~2018年2月期间首都医科大学附属北京中医医院收治的92例前列腺癌患者的资料。本研究已获得首都医科大学附属北京中医医院伦理委员会批准。纳入标准: ①由手术获取的癌组织进行病理组织学检查确诊为前列腺癌。②初次诊治, 既往无前列腺疾病病史。

③临床病理和随访资料齐全, 患者对本研究知情同意并签字。排除标准: ①并发其它恶性肿瘤史。②伴心肺功能障碍。③并发泌尿生殖系统感染。年龄45~75岁, 平均年龄 $57.32 \pm 7.14$ 岁; 平均前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 为 $26.42 \pm 9.41 \mu\text{g/L}$ ; 肿瘤TNM分期: I~II期64例, III期28例; 平均Gleason评分为 $8.03 \pm 1.15$ 分; 骨转移22例。以同期首都医科大学附属北京中医医院行手术治疗的80例前列腺增生患者作为对照, 年龄44~73岁, 平均年龄 $58.31 \pm 6.07$ 岁, 患者既往无恶性肿瘤病史, 无放化疗等治疗病史, 经病理学检查明确为前列腺增生。两组患者年龄之间无明显差异 ( $P>0.05$ )。患者自术后开始随访, 以患者来院复查或电话随访的方式进行随访, 随访截止至2021年2月或患者死亡。

1.2 仪器与试剂 PCR热循环仪 (赛默飞公司)。实时荧光定量PCR仪 [美国ABI公司 (ABI7500)]。反转录试剂盒 [日本TAKARA公司 (RR037A)]。SYBR Green PCR Master Mix试剂盒 [上海联迈公司 (LM-0051)]。PCR引物由上海生工公司设计合成。

1.3 方法 采用实时荧光定量PCR检测组织LKB1, RabEX-5 mRNA的表达水平。各取前列腺癌组织和前列腺增生组织约50mg, 剪碎后液氮中研钵研磨, 12 000r/min离心5min后, Trizol法提取组织中的RNA, 以RNA作为模板, 按照反转录试剂盒说明书反转录为cDNA。然后在实时荧光定量PCR仪上进行qPCR反应。引物: LKB1正向序列5'-TCCTTGTTTGCTACAGTTTCCTG-3', 反向序列: 5'-TCTGGCAGTATTGGGCATTTG-3', RabEX-5正向序列5'-TCCAGCAAGTTCAATCAATGACA-3', 反向序列: 5'-TTTGGCAGGGTTCCTGTAAC-3', 内参基因GAPDH正向序列5'-ACAGGAACCCTGCCAAAAGTA-3', 反向序列: 5'-CAACCTGCTAACCTTAGACACA-3'。总体系: 2 $\times$ SYBR Green PCR Master Mix 10 $\mu\text{l}$ , 上游和下游引物

各  $0.5\mu\text{l}$ , cDNA  $1\mu\text{l}$ ,  $8\mu\text{l}$  ddH<sub>2</sub>O。反应条件为:  $94^{\circ}\text{C}$  预变性 5min,  $94^{\circ}\text{C}$  变性 30s,  $58^{\circ}\text{C}$  退火 30s,  $72^{\circ}\text{C}$  延伸 34s, 变性退火延伸共 40 个循环。LKB1, RabEX-5 mRNA 的表达水平采用  $2^{-\Delta\Delta C_t}$  值表示。血清 PSA 检测采用定量测定试剂盒(磁微粒化学发光法)进行检测。

1.4 统计学分析 应用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计量资料以  $(\bar{x} \pm s)$  表示, 组间均数比较采用独立样本  $t$  检验。Pearson 线性相关分析 LKB1 与 RabEX-5 mRNA 表达的相关性。Kaplan-Meier 生存模型及 Log-Rank 检验分析 LKB1, RabEX-5 mRNA 表达与前列腺癌患者生存预后的关系。多因素 COX 回归分析影响前列腺癌患者生存预后的危险因素。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 前列腺癌组织和前列腺增生组织中 LKB1,

表 1 癌组织中 LKB1, RabEX-5 mRNA 表达与临床病理特征的关系  $(\bar{x} \pm s, 2^{-\Delta\Delta C_t})$

| 类别                      | $n$ | LKB1              | $t$ 值 | $P$ 值 | RabEX-5           | $t$ 值 | $P$ 值 |
|-------------------------|-----|-------------------|-------|-------|-------------------|-------|-------|
| 年龄(岁)                   |     |                   |       |       |                   |       |       |
| < 60                    | 48  | $0.379 \pm 0.060$ | 0.884 | 0.379 | $1.294 \pm 0.180$ | 0.379 | 0.705 |
| $\geq 60$               | 44  | $0.367 \pm 0.047$ |       |       | $1.330 \pm 0.151$ |       |       |
| Gleason 评分(分)           |     |                   |       |       |                   |       |       |
| < 7                     | 35  | $0.474 \pm 0.091$ | 9.965 | 0.000 | $1.184 \pm 0.198$ | 2.694 | 0.008 |
| $\geq 7$                | 57  | $0.311 \pm 0.042$ |       |       | $1.389 \pm 0.125$ |       |       |
| PSA ( $\mu\text{g/L}$ ) |     |                   |       |       |                   |       |       |
| < 20                    | 37  | $0.385 \pm 0.073$ | 1.453 | 0.152 | $1.283 \pm 0.154$ | 0.567 | 0.572 |
| $\geq 20$               | 55  | $0.365 \pm 0.050$ |       |       | $1.330 \pm 0.141$ |       |       |
| 骨转移                     |     |                   |       |       |                   |       |       |
| 有                       | 22  | $0.313 \pm 0.066$ | 6.377 | 0.000 | $1.457 \pm 0.185$ | 2.419 | 0.018 |
| 无                       | 70  | $0.392 \pm 0.045$ |       |       | $1.265 \pm 0.104$ |       |       |
| TNM 分期                  |     |                   |       |       |                   |       |       |
| I ~ II 期                | 64  | $0.385 \pm 0.039$ | 2.490 | 0.018 | $1.258 \pm 0.179$ | 4.720 | 0.000 |
| III 期                   | 28  | $0.345 \pm 0.081$ |       |       | $1.432 \pm 0.116$ |       |       |

2.3 癌组织中 LKB1, RabEX-5 mRNA 表达的相关性 见图 1。Pearson 相关分析结果表明, 前列腺癌组织中 LKB1 与 RabEX-5 mRNA 表达呈明显负相关 ( $r = -0.402, P = 0.000$ )。

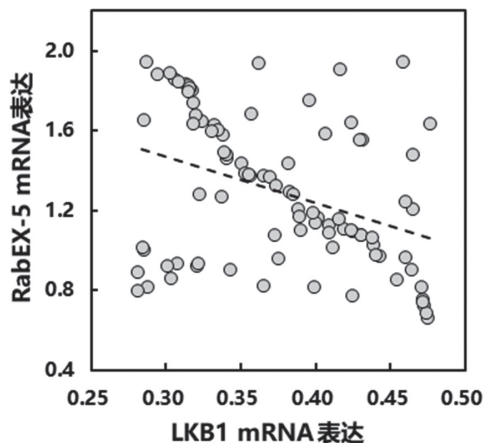


图 1 癌组织中 LKB1, RabEX-5 mRNA 表达的相关性

### 2.4 癌组织中 LKB1, RabEX-5 mRNA 表达对生存

RabEX-5 mRNA 表达 前列腺癌组织中 LKB1 mRNA 相对表达量为  $0.373 \pm 0.052$ , 低于前列腺增生组织中的  $1.234 \pm 0.268$ , 差异有统计学意义 ( $t = 30.181, P = 0.000$ ); 前列腺癌组织中 RabEX-5 mRNA 相对表达量为  $1.311 \pm 0.374$ , 高于前列腺增生组织中的  $0.457 \pm 0.083$ , 差异有统计学意义 ( $t = 20.758, P = 0.000$ )。

2.2 癌组织中 LKB1, RabEX-5 mRNA 表达与临床病理特征的关系 见表 1。Gleason 评分  $\geq 7$  分、有骨转移和 TNM 分期为 III 期的患者 LKB1 mRNA 表达低于 Gleason 评分  $< 7$  分、无骨转移和 TNM 分期为 I ~ II 期的患者, 而 RabEX-5 mRNA 表达高于 Gleason 评分  $< 7$  分、无骨转移、TNM 分期为 I ~ II 期的患者 ( $P < 0.05$ ); 不同年龄、PSA 水平的患者 LKB1, RabEX-5 mRNA 表达水平比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

预后影响 见图 2。92 例患者随访 3~36 个月, 平均随访时间为  $26.36 \pm 4.71$  个月, 随访期间死亡 28 例, 失访 3 例。以癌组织中 LKB1, RabEX-5 mRNA 相对表达量的均数 0.373, 1.311 为临界值, 分为低 LKB1 表达组 ( $n = 34$ ) 和高 LKB1 表达组 ( $n = 55$ ), 低 RabEX-5 表达组 ( $n = 39$ ) 和高 RabEX-5 表达组 ( $n = 50$ )。低 LKB1 表达组 3 年总体生存率为 35.29% (12/34), 高 LKB1 表达组 3 年总体生存率为 89.09% (49/55), 低 LKB1 表达组患者 3 年总体生存率明显较低 ( $\chi^2 = 55.605, P < 0.05$ )。低 RabEX-5 表达组 3 年总体生存率为 89.74% (35/39), 高 RabEX-5 表达组 3 年总体生存率为 52.00% (26/50), 高 RabEX-5 表达组患者 3 年总体生存率明显较低 ( $\chi^2 = 29.435, P < 0.05$ )。

2.4 多因素 COX 回归分析影响前列腺癌患者生存预后的危险因素 见表 2。建立 COX 比例风险回归模型(全模回归), 以前列腺癌患者生存预后状况为应变量, 赋值 1=死亡, 0=生存,  $t$ =生存期。



纳入 RabEX-5 mRNA 表达、LKB1 mRNA 表达及前述表 1 中  $P < 0.10$  的指标。各变量赋值 2.4。回归结果表明: Gleason 评分  $\geq 7$  分、骨转移、TNM 分

期为 III 期、LKB1 mRNA 低表达及 RabEX-5 mRNA 高表达是影响前列腺癌患者生存预后的危险因素 (均  $P < 0.05$ )。

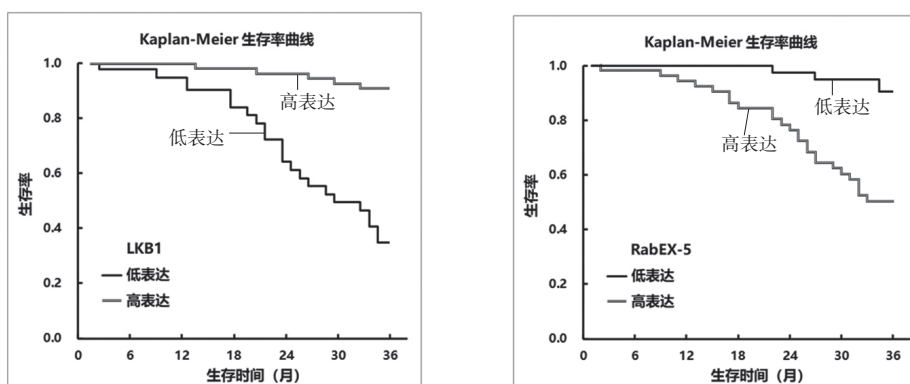


图 2 癌组织中 LKB1, RabEX-5 mRNA 表达对生存预后的影响

表 2 多因素 COX 回归分析影响前列腺癌患者生存预后的危险因素

| 指标 / 因素         | 赋值                             | 回归系数  | 标准误差  | Wald 卡方 | P     | OR    | 95% 置信区间      |
|-----------------|--------------------------------|-------|-------|---------|-------|-------|---------------|
| 常数              | -                              | 0.134 | 0.072 | 3.449   | 0.063 | -     | -             |
| Gleason 评分      | 1= $\geq 7$ 分, 0= $< 7$ 分      | 0.982 | 0.415 | 5.594   | 0.018 | 2.671 | 1.183 ~ 6.029 |
| 骨转移             | 1= 有, 0= 无                     | 0.424 | 0.197 | 4.640   | 0.031 | 1.528 | 1.039 ~ 2.247 |
| TNM 分期          | 1= III 期, 0= I ~ II 期          | 0.491 | 0.236 | 4.346   | 0.037 | 1.634 | 1.030 ~ 2.593 |
| RabEX-5 mRNA 表达 | 1= $\geq 1.311$ , 0= $< 1.311$ | 0.950 | 0.265 | 12.843  | 0.000 | 2.587 | 1.538 ~ 4.351 |
| LKB1 mRNA 表达    | 1= $\leq 0.373$ , 0= $> 0.373$ | 0.568 | 0.215 | 6.950   | 0.008 | 1.764 | 1.157 ~ 2.690 |

### 3 讨论

前列腺癌作为男性常见的恶性肿瘤, 严重威胁男性的身体健康。近年来虽然前列腺癌的早期筛查使部分患者得以早期诊断和早期治疗<sup>[9]</sup>, 但是临床治疗过程中发现, 相当一部分男性人群会在激素治疗或化疗后出现激素抵抗或耐药, 最终发展为转移性前列腺癌。此外, 部分患者初次诊断时已出现骨、肺等脏器的转移性疾病<sup>[10]</sup>。因此, 深入研究前列腺癌的发生发展中关键的分子标志, 对于寻找新的诊断治疗靶点, 具有重要的临床意义。

LKB1 是 AMPK 途径中高度保守的丝氨酸 / 苏氨酸激酶, 可调节细胞能量代谢和细胞分裂<sup>[11]</sup>。例如, B 细胞中的 LKB1 通过充当淋巴细胞代谢和功能的中央调节剂来控制 T 细胞分化和生发中心的形成<sup>[12]</sup>。近年来大量研究发现, 在肺癌、乳腺癌等多种人类癌症中经常发生 LKB1 的体细胞突变的现象, LKB1 表达失调参与肿瘤发生和癌症发展的机制非常复杂, 在不同的肿瘤中具有各种信号传导途径<sup>[13]</sup>。本研究中, 前列腺癌组织中 LKB1 的相对表达量较低, 可能与调控 LKB1 基因表达的微小 RNA 表达失常有关。有研究表明, 非小细胞肺癌中 LKB1 基因存在突变的现象, LKB1 基因突变导

致原癌基因 KRAS 过度激活, 促进肿瘤细胞的无限增殖<sup>[14]</sup>。近年来发现, 肿瘤中 LKB1 的表达受到转录后水平的表达调控, 如 miR-744 能够直接结合并降低 LKB1 mRNA 3'UTR 区, 降低 mRNA 的稳定性, 进而抑制 LKB1 基因的表达, 促进前列腺癌的恶性进展<sup>[15]</sup>。本研究结果表明癌组织中 LKB1 的低表达促进前列腺癌的发展过程。LKB1 在多种肿瘤中均发挥抑癌基因的功能, 前列腺癌中 LKB1 基因的表达缺失导致能够诱导参与细胞周期进程的关键蛋白 (如 cyclin D1, 增殖性细胞核抗原等) 的水平升高, 而导致细胞周期抑制的蛋白 (如 p21) 则降低, 导致肿瘤的恶性进展<sup>[16]</sup>。此外, LKB1 的失活与肿瘤微环境之间的关系已得到越来越多的关注。LKB1 基因表达缺失后肿瘤细胞及巨噬细胞等免疫细胞分泌大量细胞因子及趋化因子, 重塑免疫微环境中免疫细胞的功能, 促进肿瘤进展。如在非小细胞肺癌中, LKB1 失活会促进 CXCL7 和 IL-6 的分泌, 并招募大量嗜中性白细胞肿瘤微环境, 抑制 T 细胞浸润, 促进肿瘤进展<sup>[17]</sup>。因此, 前列腺癌中 LKB1 的表达下调可能通过抑制免疫微环境中免疫细胞的功能起重要作用。

RabEX-5 编码基因位于人类 7 号染色体,

RabEX-5 蛋白与 rabaptin-5 蛋白结合形成内吞膜融合所需的复合物,并充当 Rab5 的特异性鸟嘌呤核苷酸交换因子。异常的 RabEX-5 表达可能会导致 Rab-5 介导的内吞小泡融合过程受阻,从而导致吞噬作用的缺陷。研究数据表明, RabEX-5 可作为癌基因,在结直肠癌和乳腺癌中过表达,参与恶性肿瘤的形成和发展,并可影响肿瘤的生物行为<sup>[7]</sup>。然而,目前关于 RabEX-5 在前列腺癌中的作用和作用机理报道较少。在本研究中 RabEX-5 mRNA 表达显著升高,目前其机制尚不清楚,但有学者报道, RabEX-5 受到体内泛素化过程的调控,即 RabEX-5 受到泛素化连接酶的调控,促进其降解,而肿瘤发生时,负调控 RabEX-5 的泛素化连接酶活性降低,导致细胞内 RabEX-5 积累,进而导致 Rab-5 介导的内吞小泡融合过程受阻,从而导致肿瘤细胞吞噬作用的缺陷,促进肿瘤的进展<sup>[18]</sup>。此外,本研究结果表明癌组织中 RabEX-5 的高表达促进前列腺癌的恶性进展,异常的 RabEX-5 高表达会导致 Rab-5 介导的内吞小泡融合过程受阻,导致吞噬作用的缺陷,作为癌基因参与恶性肿瘤的形成和发展。此外, RabEX-5 能够促进下游靶基因血管内皮生长因子的表达,同时促进肿瘤细胞由 G0 期向 G1 期的转换,导致肿瘤细胞的过度增殖及转移<sup>[19]</sup>。本研究发现,癌组织中两者表达呈显著负相关,结合以往研究, RabEX-5 本身作为一种 E3 泛素化连接酶,介导的 Ras 泛素化,促进 Ras 内体定位并抑制 ERK 的激活,而 LKB1 作为 ERK 的下游分子,在 RABEX-5 表达上调时其表达也同时受到显著抑制<sup>[20]</sup>。

本研究预后分析显示 LKB1 低表达与 RabEX-5 高表达患者 3 年总体生存率明显较低,且多因素 COX 回归分析结果证实,癌组织 LKB1 低表达与 RabEX-5 高表达是影响前列腺癌患者生存预后的危险因素,表明 LKB1 与 RabEX-5 有可能成为预测前列腺癌患者生存预后的标志物。此外,本研究发现,前列腺癌组织中 LKB1 与 RabEX-5 mRNA 表达呈明显负相关,分析其原因,可能是两者在肿瘤的发生过程中存在负反馈的调控机制。研究表明, LKB1 的表达缺失促进 RAS 的下游通路过度活化,而 RabEX-5 对 RAS 的泛素化修饰能够促进 RAS 的内质网定位,抑制其过度活化<sup>[21]</sup>,因此 RabEX-5 能对 RAS 的过度活化发挥负反馈的调节功能,但 LKB1 与 RabEX-5 之间的相互作用关系及临床应用价值有待深入研究。

综上所述,前列腺癌组织中 LKB1 低表达, RabEX-5 高表达,两者均与肿瘤分期、Gleason 评分、骨转移有关,两者能够预测前列腺癌患者的生存预后,两者可能参与促进前列腺癌的恶性进展,有可

能成为新的肿瘤标志物。

#### 参考文献:

- [1] PERNAR C H, EBOT E M, WILSON K M, et al. The epidemiology of prostate cancer[J]. Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine, 2018, 8(12): a030361.
- [2] 李星,曾晓勇. 中国前列腺癌流行病学研究进展[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1):98-102.  
LI Xing, ZENG Xiaoyong. Advances in epidemiology of prostate cancer in China [J]. Cancer Research on Prevention and Treatment, 2021, 48(1):98-102.
- [3] 潘良明,沈菲菲,马晓英,等. 血清前列腺健康指数对 tPSA 灰区前列腺癌患者的诊断价值探讨[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(1):72-76, 99.  
PAN Liangming, SHEN Feifei, MA Xiaoying, et al. Diagnostic value of serum prostate health index in prostate cancer patients with PSA gray area [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(1):72-76, 99.
- [4] YANG Cong, DING Hongyu, YANG Yang, et al. BAP1 regulates AMPK-mTOR signalling pathway through deubiquitinating and stabilizing tumour-suppressor LKB1[J]. Biochemical and Biophysical Research Communications, 2020, 529(4): 1025-1032.
- [5] KITAJIMA S, IVANOVA E, GUO S, et al. Suppression of Sting associated with LKB1 loss in KRAS-Driven lung cancer[J]. Cancer Discovery, 2019, 9(1): 34-45.
- [6] BUENSUCESO A, RAMOS-VALDES Y, DIMATTIA G E, et al. AMPK-independent LKB1 activity is required for efficient epithelial ovarian cancer metastasis[J]. Molecular Cancer Research: 2020, 18(3): 488-500.
- [7] ZHANG J S, YANG L Q, DU B R, et al. Higher RABEX-5 mRNA predicts unfavourable survival in patients with colorectal cancer[J]. European Review for Medical and Pharmacological Sciences, 2017, 21(10): 2372-2376.
- [8] KANG Lili, HAO Xuwen, TANG Yanping, et al. RABEX-5 overexpression in gastric cancer is correlated with elevated MMP-9 level[J]. American Journal of Translational Research, 2016, 8(5): 2365-2374.
- [9] 闫瑾,李小珍,杨飞. 外周血前列腺癌抗原 3 基因检测对前列腺癌诊断的 meta 分析[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5):40-44, 51.  
YAN Jin, LI Xiaozhen, YANG Fei. Validity of PCA3 gene test in peripheral blood for prostate cancer diagnosis:A meta-analysis [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5):40-44, 51.
- [10] 李星,王桢仙,曾晓勇. 原发灶减瘤手术在转移性前列腺癌的研究进展[J]. 现代泌尿生殖肿瘤杂志, 2020, 12(3):185-188.  
LI Xing, WANG Zhixian, ZENG Xiaoyong. Research progress of primary cytoreductive surgery in metastatic prostate cancer[J]. Journal of Modern Urogenital Oncology, 2020, 12(3):185-188.
- [11] CICCARESE F, ZULATO E, INDRACCOLO S. LKB1/AMPK pathway and drug response in cancer: a therapeutic perspective[J]. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019(19): 8730816.

(下转第 26 页)