

前列腺癌患者血清 TWEAK 和 SREBP-1 水平表达与临床病理特征及无进展生存预后的关系研究

姚俊波, 贾波, 刘加元, 邹一鸣, 邓思文 (武汉市东西湖区人民医院泌尿外科, 武汉 430040)

摘要: 目的 研究前列腺癌 (prostate cancer, PC) 患者血清肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子 (tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis, TWEAK)、固醇调节元件结合蛋白 1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1) 表达与临床病理特征及无进展生存预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 1 月武汉市东西湖区人民医院行 PC 根治术的 94 例 PC 患者为 PC 组, 以同期 50 例前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 患者为 BPH 组, 以同期体检的 50 例健康人为对照组。酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测血清 TWEAK 和 SREBP-1 表达水平。Kaplan-Meier 生存分析比较血清 TWEAK 和 SREBP-1 对 PC 患者无进展生存预后的影响。多因素 COX 回归分析影响 PC 患者无进展生存预后的因素。结果 PC 组患者血清 TWEAK (77.14 ± 15.46 ng/L), SREBP-1 (334.14 ± 33.81 ng/L) 高于 BPH 组 (38.69 ± 10.58 ng/L, 201.69 ± 28.74 ng/L) 和对照组 (36.26 ± 10.27 ng/L, 189.51 ± 27.65 ng/L), 差异具有统计学意义 ($t=23.752, 25.249; 34.636, 37.821$, 均 $P < 0.05$)。PC 患者血清 TWEAK 与 SREBP-1 表达呈显著正相关 ($r=0.668, P=0.001$)。Gleason 评分 > 7 分、TNM 分期 III 期及术前前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) 水平 ≥ 20 ng/ml 的 PC 患者血清 TWEAK, SREBP-1 水平高于 Gleason 评分 ≤ 7 分, TNM 分期 I ~ II 期及术前 PSA 水平 < 20 ng/ml, 差异具有统计学意义 ($t=8.465 \sim 16.597$, 均 $P < 0.05$)。TWEAK 高表达组和低表达组三年总体无进展生存率分别为 60.42% (29/48) 和 86.96% (40/46), SREBP-1 高表达组和低表达组三年总体无进展生存率分别为 57.78% (26/45) 和 87.76% (43/49); TWEAK 高表达组、SREBP-1 高表达组三年累积无进展生存率低于 TWEAK 低表达组、SREBP-1 低表达组, 差异具有统计学意义 (Log-rank $\chi^2=8.125, 9.547, P=0.004, 0.002$)。TNM 分期 III 期 (OR=1.448, $P < 0.001$)、Gleason 评分 > 7 分 (OR=1.401, $P < 0.001$)、术前 PSA ≥ 20 ng/ml (OR=1.353, $P < 0.001$) 及血清 TWEAK (OR=1.338, $P < 0.001$) 和 SREBP-1 (OR=1.293, $P < 0.001$) 是影响 PC 患者无进展生存预后的独立危险因素。结论 PC 患者血清 TWEAK 和 SREBP-1 升高, 两者与 PC 临床病理特征相关, 是评估无进展生存预后的血清标志物。

关键词: 前列腺癌; 肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子; 固醇调控元件结合蛋白 -1

中图分类号: R737.25; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2024) 05-136-06

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2024.05.023

Study on the Serum TWEAK and SREBP-1 Levels in Patients with Prostate Cancer and Their Relationship with Clinical Pathological Characteristics and Progression Free Survival Prognosis

YAO Junbo, JIA Bo, LIU Jiayuan, ZOU Yiming, DENG Siwen

(Department of Urology, Wuhan Dongxihu District People's Hospital, Wuhan 430040, China)

Abstract: Objective To investigate the serum tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis (TWEAK), sterol regulatory element-binding protein 1 (SREBP-1) levels in patients with prostate cancer (PC) and their relationship with clinical pathological characteristics and progression free survival prognosis. **Method** A total of 94 PC patients who underwent PC radical surgery in Wuhan Dongxihu District People's Hospital from January 2018 to January 2020 were selected as the PC group. Meanwhile, 50 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) during the same period were selected as the BPH group, and 50 healthy individuals who underwent physical examination during the same period were selected as the control group. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the expression levels of serum TWEAK and SREBP-1. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the effects of serum TWEAK and SREBP-1 on the progression free survival in prostate cancer patients. Multivariate COX regression analysis was used to analyze factors affecting the prognosis of progression free

基金课题: 湖北省卫生健康委科研项目 (WJ2019F064): 血清炎性标志物与前列腺癌预后的关系研究; 武汉市医学科研项目 (编号: WZ20B03): 中药提取物对男性更年期综合征模型大鼠的疗效筛选及机制研究。

作者简介: 姚俊波 (1981-), 男, 硕士研究生, 主治医师, 研究方向: 泌尿系结石, E-mail: yaojunbo5486@126.com。

通讯作者: 贾波 (1981-), 男, 硕士, 副主任医师, 研究方向: 泌尿系肿瘤, E-mail: 21079229@qq.com。

survival in prostate cancer patients. **Results** The serum TWEAK (77.14 ± 15.46 ng/L) and SREBP-1 (334.14 ± 33.81 ng/L) levels in the PC group were higher than those in the BPH group (38.69 ± 10.58 ng/L, 201.69 ± 28.74 ng/L) and control group (36.26 ± 10.27 ng/L, 189.51 ± 27.65 ng/L), with significant differences ($t=23.752, 25.249; 34.636, 37.821$, all $P<0.05$). There was a positive correlation between serum TWEAK and SREBP-1 expression in PC patients ($r=0.668, P=0.001$). The serum TWEAK and SREBP-1 levels in PC patients with Gleason score >7 , TNM stage III, and preoperative prostate specific antigen (PSA) level ≥ 20 ng/ml were higher than those with Gleason score ≤ 7 , TNM stage I ~ II, and preoperative PSA level < 20 ng/ml, with significance differences ($t=8.465 \sim 16.597$, all $P<0.05$). The 3-year overall progression free survival rates of the TWEAK high expression and low expression groups were 60.42% (29/48) and 86.96% (40/46), respectively. The 3-year overall progression free survival rates of the SREBP-1 high expression and low expression groups were 57.78% (26/45) and 87.76% (43/49), respectively. The 3-year cumulative progression free survival rates of the TWEAK high expression group and the SREBP-1 high expression group were lower than those of the TWEAK low expression group and the SREBP-1 low expression group, and the differences were significant (Log rank $\chi^2=8.125, 9.547, P=0.004, 0.002$). TNM stage III (OR=1.448, $P<0.001$), Gleason score > 7 (OR=1.401, $P<0.001$), preoperative PSA ≥ 20 ng/ml (OR=1.353, $P<0.001$), serum TWEAK (OR=1.338, $P<0.001$), and SREBP-1 (OR=1.293, $P<0.001$) were independent risk factors affecting the progression free survival prognosis of PC patients. **Conclusion** Serum TWEAK and SREBP-1 in prostate cancer patients were increased, and they were correlated with the clinical pathological characteristics of PC. They could be serum biomarkers for evaluating the prognosis of progression free survival.

Keywords: prostate cancer; tumor necrosis factor like weak apoptosis inducing factor; sterol regulatory element binding protein-1

前列腺癌 (prostate cancer, PC) 是男性癌症相关死亡的主要原因之一, 全世界每年约有 110 万例男性确诊为 PC^[1]. PC 的治疗包括保守观察、手术、放化疗及内分泌治疗等, 但术后仍可发生雄激素抵抗及耐药, 导致肿瘤复发和转移^[2]. 寻找能评估 PC 预后的肿瘤标志物, 对于 PC 的临床诊治和随访意义重大. 肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子 (tumor necrosis factor like weak inducer of apoptosis, TWEAK) 属于肿瘤坏死因子超家族成员, 是具有多种细胞功能的细胞调节因子^[3]. 研究表明, 胆管癌等恶性肿瘤中 TWEAK 表达上调, 其能够结合 Fn14 受体、诱导肿瘤微环境中肿瘤相关成纤维细胞的增殖、促进肿瘤细胞的侵袭性及化疗耐药, 是潜在肿瘤治疗靶点^[4]. 固醇调控元件结合蛋白-1 (sterol regulatory element-binding protein 1, SREBP-1) 是具有碱性螺旋-环-螺旋-亮氨酸拉链结构的转录因子, 调节脂肪酸合成酶、硬脂酰辅酶 A 去饱和酶 1 等脂肪酸合成基因的表达^[5-6]. 研究表明, SREBP-1 能够诱导切割激活蛋白与胰岛素诱导型基因蛋白的解离, 增加葡萄糖和谷氨酰胺的消耗, 诱导恶性肿瘤的发生^[7]. 目前, PC 患者血清 TWEAK 和 SREBP-1 表达及临床意义尚不明确. 本研究通过检测 PC 患者血清 TWEAK 和 SREBP-1 水平, 分析两者与临床病理特征及无进展生存预后的关系。

1 材料与方法

1.1 研究对象 选取 2018 年 1 月 ~ 2020 年 1 月武汉市东西湖区人民医院行 PC 根治术的 94 例 PC 患者为 PC 组. 纳入标准: ①均接受腹腔镜 PC 根治

术, 术后病理组织学检查明确为 PC; ②年龄 > 18 岁, 均为原发、首诊患者, 入院前无肿瘤治疗史; ③卡氏 (karnofsky, KPS) 评分 > 80 分, 意识清醒, 能配合治疗和随访; ④资料完整, 本人或直系亲属了解研究内容且签署知情同意书. 排除标准: ①围手术期死亡或有重大并发症发生; ②并发其它系统恶性肿瘤; ③并发骨转移或其它远处器官转移; ④并发自身免疫系统疾病、严重肝肾疾病及血液系统疾病. PC 组中, 年龄 $41 \sim 79$ (64.31 ± 7.06) 岁; 有吸烟史 42 例; 术前血清前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA) ≥ 20 ng/ml 者 49 例, < 20 ng/ml 者 45 例; Gleason 评分 > 7 分者 39 例, ≤ 7 分 55 例; TNM 分期: I ~ II 期 60 例, III 期 34 例. 以同期 50 例前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 患者为 BPH 组, 既往无恶性肿瘤、肝肾疾病、自身免疫系统疾病等. BPH 组中, 年龄 $39 \sim 80$ (64.11 ± 6.90) 岁; 有吸烟史 22 例. 以同期于我院体检中心体检的 50 例健康人为对照组, 年龄 $38 \sim 78$ (63.85 ± 7.05) 岁; 有吸烟史 21 例. PC 组、BPH 组及对照组一般资料比较差异均无统计学意义 ($t/\chi^2=0.163, 0.095$, 均 $P > 0.05$).

1.2 仪器与试剂 人 TWEAK ELISA 试剂盒 (上海赛培森生物科技公司, 货号 SPS-13070), 人 SREBP-1 ELISA 试剂盒 (上海梵态生物科技公司, 货号 FT-P36478R), Multiscan Go 型酶标仪 (美国赛默飞公司)。

1.3 方法

1.3.1 血清 TWEAK, SREBP-1 检测: 留取 PC 组

和BPH组患者入院后次日,对照组体检时清晨空腹12h静脉血5ml,4℃冰箱静置2h,4 000r/min离心10min,取上层血清。采用酶联免疫吸附实验检测各组血清TWEAK和SREBP-1水平。具体操作按照试剂盒说明进行。根据血清TWEAK和SREBP-1的平均数,将PC组患者分为TWEAK高表达组($\geq 77.14\text{ng/L}$, $n=48$)和低表达组($< 77.14\text{ng/L}$, $n=46$),SREBP-1高表达组($\geq 334.14\text{ng/L}$, $n=45$)和低表达组($< 334.14\text{ng/L}$, $n=49$)。

1.3.2 随访方法:PC组患者术后开始随访,术后第1~2年每3个月随访1次,2年以后每3~6个月随访1次,随访方式包括电话随访、门诊复查及微信等方式,以门诊复查为主。门诊随访内容包括体格检查、胸腹部CT、常规脏器超声、全身核素骨扫描及血清PSA等,观察肿瘤复发和转移情况。随访截止日期为2023年2月1日。随访终点为发生肿瘤相关死亡、肿瘤复发转移及随访时间结束。肿瘤进展定义为肿瘤复发(包括生化复发和临床复发)、肿瘤远处转移或出现肿瘤相关死亡。

表1 各组血清TWEAK, SREBP-1表达比较($\bar{x} \pm s$)

项目	PC组($n=94$)	BPH组($n=50$)	对照组($n=50$)	F	P
TWEAK (ng/L)	77.14 ± 15.46	38.69 ± 10.58	36.26 ± 10.27	221.840	0.001
SREBP-1 (ng/L)	334.14 ± 33.81	201.69 ± 28.74	189.51 ± 27.65	483.960	0.001

2.2 不同临床病理特征PC患者血清TWEAK, SREBP-1比较 见表2。Gleason评分 > 7 分、TNM分期Ⅲ期及术前PSA水平 $\geq 20\text{ng/ml}$ 的PC

1.4 统计学分析 本研究数据采用SPSS 26.0软件分析。符合正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间采用独立样本 t 检验,三组间比较采用 F 检验,两两比较采用LSD- t 检验。计数资料以率(%)表示,组间率比较采用 χ^2 检验。血清TWEAK与SREBP-1的相关性采用Pearson相关分析。生存曲线采用Kaplan-Meier法绘制,Log-Rank检验比较血清TWEAK, SREBP-1对PC患者无进展生存预后的影响。多因素COX回归分析影响PC无进展生存预后的因素。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血清TWEAK, SREBP-1表达比较 见表1。PC组患者血清TWEAK, SREBP-1高于BPH组和对照组,差异具有统计学意义($t=23.752$, 25.249 ; 34.636 , 37.821 , 均 $P<0.05$)。Pearson相关分析结果,PC患者血清TWEAK与SREBP-1表达呈显著正相关($r=0.668$, $P=0.001$)。

患者血清TWEAK, SREBP-1水平高于Gleason评分 ≤ 7 分、TNM分期Ⅰ~Ⅱ期及术前PSA水平 $< 20\text{ng/ml}$,差异具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

表2 不同临床病理特征PC患者血清TWEAK, SREBP-1比较($\bar{x} \pm s$, ng/L)

类 别		<i>n</i>	TWEAK	<i>t</i>	<i>P</i>	SREBP-1	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄（岁）	< 60	38	75.09 ± 13.58	1.289	0.201	329.89 ± 35.26	1.014	0.313
	≥ 60	56	78.53 ± 12.07			337.02 ± 32.17		
吸烟史	有	42	77.55 ± 16.30	0.279	0.781	338.56 ± 34.36	1.129	0.262
	无	52	76.81 ± 11.85			330.57 ± 33.9		
TNM 分期	I ~ II期	60	66.98 ± 13.12	10.266	0.001	303.54 ± 31.52	12.144	0.001
	III期	34	95.07 ± 12.05			388.14 ± 34.06		
Gleason 评分（分）	≤ 7	55	60.01 ± 11.52	15.351	0.001	310.12 ± 31.53	8.465	0.009
	> 7	39	101.30 ± 14.53			368.01 ± 34.22		
术前 PSA（ng/ml）	< 20	45	53.96 ± 11.36	16.597	0.001	289.76 ± 32.52	12.171	0.001
	≥ 20	49	98.43 ± 14.30			374.90 ± 35.08		

2.3 血清TWEAK, SREBP-1对PC患者无进展生存预后的影响 见图1。PC患者随访中,失访1例,发生肿瘤进展25例,三年总体无进展生存率为73.40%(69/94)。TWEAK高表达组和低表达组三年总体无进展生存率分别为60.42%(29/48),86.96%(40/46),SREBP-1高表达组和低表达组三年总体无进展生存率分别为57.78%(26/45),

87.76%(43/49)。与TWEAK低表达组、SREBP-1低表达组相比,TWEAK高表达组、SREBP-1高表达组三年累积无进展生存率较低,差异具有统计学意义(Log-rank $\chi^2=8.125$, 9.547 , $P=0.004$, 0.002)。

2.4 影响PC患者无进展生存预后的因素 见表3。以PC患者是否出现肿瘤进展为因变量(1=是,0=否, t =时间),以年龄、吸烟史、术前PSA, Gleason评

分、TNM分期、血清TWEAK， δ REBP-1为自变量进行多因素COX回归分析，结果TNM分期Ⅲ期、Gleason评分 >7 分、术前PSA ≥ 20 ng/ml及血清

TWEAK，SREBP-1是影响PC患者无进展生存预后的独立危险因素。

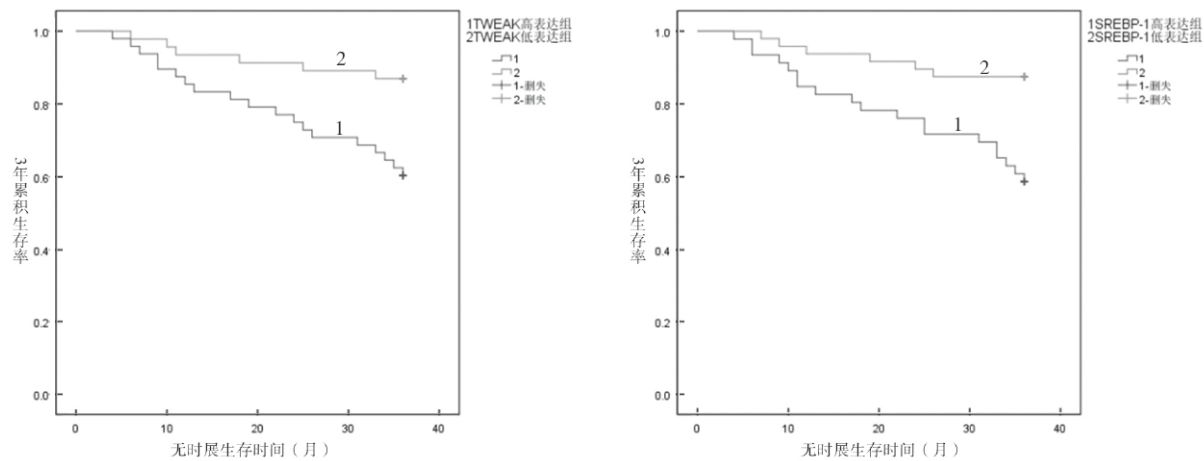


图1 Kaplan-Meier 曲线分析血清TWEAK，SREBP-1表达对PC患者预后的影响

表3 多因素COX比例风险回归模型

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄	≥ 60 岁 vs < 60 岁	0.233	0.176	1.752	0.635	1.262	0.894 ~ 1.782
吸烟史	有 vs 无	0.185	0.168	1.213	0.812	1.203	0.866 ~ 1.672
术前PSA	≥ 20 ng/ml vs < 20 ng/ml	0.302	0.125	5.837	< 0.001	1.353	1.059 ~ 1.728
Gleason评分	> 7 分 vs ≤ 7 分	0.337	0.106	10.108	< 0.001	1.401	1.138 ~ 1.724
TNM分期	Ⅲ期 vs Ⅰ~Ⅱ期	0.370	0.132	7.856	< 0.001	1.448	1.118 ~ 1.875
TWEAK	原值录入	0.291	0.120	5.880	< 0.001	1.338	1.057 ~ 1.692
SREBP-1	原值录入	0.257	0.124	4.296	< 0.001	1.293	1.014 ~ 1.649

3 讨论

近年来随着我国人口老龄化及饮食、生活方式的改变，前列腺癌（PC）的发病率有不断升高的趋势。研究表明，我国每年PC发病例数达7.2万例，严重威胁我国男性健康^[8]。PC目前主要采用PC根治性手术治疗，但由于PC恶性程度高、进展迅速，术后易出现复发或转移，患者死亡率较高。虽然血清前列腺特异性抗原（PSA）有助于PC的预后风险分层及术后生化复发的监测，但血清PSA水平受前列腺炎、直肠指检、射精等因素的影响，在诊断的特异性尚存在一定的局限^[9]。因此，寻找新的评估PC患者术后预后的生物学指标，有利于指导PC的临床诊治。

TWEAK又称为肿瘤坏死因子配体超家族成员12（TNFSF12），编码基因位于人类染色体17p13.1，其作为一种多效性细胞因子，广泛分布于正常组织中，能与其受体Fn14结合，调节血管生成、细胞增殖、凋亡、纤维化等过程。研究表明^[10-11]，TWEAK在肺癌、肝癌等癌症中过度表达，其能促进肿瘤细胞上皮间充质转化，发挥促

进肿瘤侵袭转移的功能。本研究中，PC患者血清TWEAK水平升高，并与PC患者不良临床病理特征有关，提示TWEAK参与促进PC肿瘤的发生发展。PC中TWEAK表达升高受miRNA的转录后调控。研究表明，miRNA-1能够结合TWEAK mRNA的3'非编码区，降低TWEAK mRNA的稳定性，抑制TWEAK的表达，而PC肿瘤组织中miRNA-1的表达水平下调，TWEAK的mRNA稳定性增加，引起TWEAK的蛋白表达上调，TWEAK水解后以可溶性形式进入外周血，导致血清TWEAK水平升高^[12-13]。有学者报道，胆管癌中TWEAK的过表达能够诱导促炎性CD206⁺巨噬细胞向M2型的极化，促进肿瘤微环境中肿瘤相关的成纤维细胞增殖和胶原沉积，促进肿瘤细胞的恶性增殖^[4]。另外，TWEAK能够以自分泌的形式，诱导肿瘤细胞中核因子 κ B信号通路的激活，上调人髓细胞白血病基因1蛋白表达，促进肿瘤细胞的侵袭和迁移，增强肿瘤细胞化疗耐药性的形成^[14]。本研究中，TWEAK高表达PC患者无进展生存预后较差，表明TWEAK是新的评估PC患者无进展生存预后的

肿瘤标志物。分析其机制, TWEAK 的表达能够增强肿瘤细胞体外的球体形成能力, 诱导干细胞标志物性别决定区 Y 框蛋白 2 和上皮-间质转化基因波形蛋白的表达, 促进肿瘤复发和转移, 增强肿瘤细胞对铂类化疗药物治疗的抵抗能力, 导致不良预后^[15]。有研究发现, 通过阻断 TWEAK 与 Fn14 受体的结合能够有效抑制肿瘤细胞的增殖及迁移等恶性生物学行为, 同时触发肿瘤微环境促炎因子的释放, 增加 CD8⁺T 淋巴细胞的细胞毒效应, 增强肿瘤细胞对放化疗治疗的敏感度^[16]。因此, TWEAK 的表达升高促进 PC 肿瘤的发生发展, 是评估 PC 无进展生存预后的肿瘤标志物。

SREBP-1 是脂肪酸从头合成途径中调控固醇和脂质合成的重要转录因子, 其能水解后活化进入细胞核, 直接调控脂肪酸合成酶的表达。研究发现, SREBP-1 在肺癌、乳腺癌等恶性肿瘤中异常表达升高, 并能够激活下游癌基因如表皮生长因子等, 促进肿瘤的恶性增殖和转移^[17]。本研究中, PC 患者血清中 SREBP-1 表达升高, 与患者不良临床病理特征有关, 表明 SREBP-1 的表达升高促进了 PC 的肿瘤恶性进展。PC 中 SREBP-1 的表达受哺乳动物雷帕霉素靶蛋白信号通路的调控。研究发现, PC 中蛋白激酶 B/雷帕霉素哺乳动物靶点信号通路存在过度激活的现象, 该通路能够直接上调 SREBP-1 的表达, 增强硬脂酰 CoA 去饱和酶-1 介导的单不饱和脂肪酸的脂肪生成, 促进恶性肿瘤的发生^[18]。有研究证实, PC 中 miRNA-21 过度表达升高, 其通过增强胰岛素受体底物 1 介导的转录, 增加人前列腺癌细胞中 SREBP-1, 脂肪酸合成酶和乙酰辅酶 A 羧化酶的表达水平, 促进前列腺癌的肿瘤恶性增殖和转移^[19]。此外, SREBP-1 的表达升高能够激活 N-糖基化切割激活蛋白与胰岛素诱导型基因蛋白的解离, 激活内质网结合转录因子, 导致脂肪生成基因表达升高, 促进肿瘤细胞中脂质合成代谢, 导致肿瘤细胞的过度增殖^[7]。本研究中, 血清 SREBP-1 是影响 PC 患者无进展生存预后的独立危险因素, 提示血清 SREBP-1 水平有助于评估 PC 患者的无进展生存预后。分析其原因, SREBP-1 能够通过诱导 PC 细胞中脂肪生成和雄激素受体的活化, 促进前列腺癌细胞的增殖和去势抵抗的形成, 导致 PC 患者不良预后^[20]。在体外实验中证实, 应用 SREBP-1 抑制剂能够有效抑制雄激素抵抗的 PC 细胞的侵袭和迁移, 增加半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶 3/7 的活性, 导致 G2-M 细胞周期停滞, 诱导肿瘤细胞凋亡^[20]。本研究中, PC 患者血清中 TWEAK 与 SREBP-1 表达呈正相关, 提示 PC 中两者可能存在调控作用的关系。有研究表明, TWEAK 能够结

合 PC-3 细胞表面的 TWEAK 受体 Fn14, 磷酸化激活磷酸化细胞外信号调节激酶 1/2, 上调 SREBP-1 的表达, 促进肿瘤细胞脂质合成及脂质摄取, 导致肿瘤恶性进展^[10]。但 PC 中 TWEAK, SREBP-1 的具体作用机制尚不完全清楚, 两者能否成为 PC 治疗靶点, 有待今后进行深入研究。

本研究中, TNM 分期 III 期、Gleason 评分 > 7 分、术前 PSA ≥ 20 ng/ml 均是影响 PC 患者无进展生存预后的独立因素。分析其原因, TNM 分期较高的 PC 肿瘤细胞容易出现局部浸润和远处转移, 内分泌治疗后出现去势抵抗的风险越大, 导致 PC 患者不良预后。Gleason 评分是评估 PC 分化程度的重要指标, Gleason 评分越高, 肿瘤的增殖和侵袭能力越强, 肿瘤术后复发转移可能性越大。PSA 是 PC 最常用的筛查手段, 术前 PSA 的升高能够明显增加 PC 患者术后生化复发的风险, 是有效评估 PC 患者临床肿瘤结局的可靠指标。

综上所述, PC 患者血清 TWEAK 和 SREBP-1 水平升高, 两者与 PC 患者不良临床病理特征有关, 在 PC 的发生发展中发挥重要的促进作用。血清 TWEAK 和 SREBP-1 是影响 PC 患者无进展生存预后的独立危险因素, 是新的评估 PC 预后的血清肿瘤标志物, 辅助临床泌尿外科医生预测 PC 患者的预后情况。而本研究作为回顾性研究, 仅仅选取了一家医院的数据进行研究, 未来需要设计前瞻性多中心临床研究, 进一步探索 TWEAK 和 SREBP-1 的临床价值。

参考文献:

- [1] BERGENGREN O, PEKALA K R, MATSOUKAS K, et al. 2022 update on prostate cancer epidemiology and risk factors-A systematic review[J]. *European Urology*, 2023, 84(2): 191-206.
- [2] CHENG Qing, BUTLER W, ZHOU Yinglu, et al. Pre-existing castration-resistant prostate cancer-like cells in primary prostate cancer promote resistance to hormonal therapy[J]. *European Urology*, 2022, 81(5): 446-455.
- [3] GUPTA R K, GRACIAS D T, FIGUEROA D S, et al. TWEAK functions with TNF and IL-17 on keratinocytes and is a potential target for psoriasis therapy[J]. *Science Immunology*, 2021, 6(65): eabi8823.
- [4] DWYER B J, JARMAN E J, GOGOI-TIWARI J, et al. TWEAK/Fn14 signalling promotes cholangiocarcinoma niche formation and progression[J]. *Journal of Hepatology*, 2021, 74(4): 860-872.
- [5] CHEN Hao, QI Qinqin, WU Nan, et al. Aspirin promotes RSL3-induced ferroptosis by suppressing mTOR/SREBP-1/SCD1-mediated lipogenesis in PIK3CA-mutant colorectal cancer[J]. *Redox Biology*, 2022, 55: 102426.
- [6] 张训男, 彭春艳, 李显东, 等. 冠心病并发高血压患

- 者外周血白细胞 SREBP-1 mRNA 表达水平与脂质代谢紊乱的关系研究[J]. 现代检验医学杂志, 2021, 36(5): 1-7.
- ZHANG Xunnan, PENG Chunyan, LI Xiandong, et al. Correlation analysis between leukocytes SREBP-1 mRNA expression and serum lipids level in hypertensive patients with coronary artery disease[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2021, 36(5): 1-7.
- [7] CHENG Chunming, GENG Feng, LI Zoe, et al. Ammonia stimulates SCAP/Insig dissociation and SREBP-1 activation to promote lipogenesis and tumour growth[J]. Nature Metabolism, 2022, 4(5): 575-588.
- [8] 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.
- [9] CARLSSON S V, VICKERS A J. Screening for prostate cancer[J]. Medical Clinics of North America, 2020, 104(6), 1051-1062.
- [10] ALTUNA-COY A, RUIZ-PLAZAS X, ALVES-SANTIAGO M, et al. Serum levels of the cytokine TWEAK are associated with metabolic status in patients with prostate cancer and modulate cancer cell lipid metabolism in vitro[J]. Cancers, 2021, 13(18): 4688.
- [11] LIU Wenting, GAO Lu, HOU Xiaojuan, et al. TWEAK signaling-induced ID1 expression drives malignant transformation of hepatic progenitor cells during hepatocarcinogenesis[J]. Advanced Science (Weinheim Baden Wurttemberg, Germany), 2023, 10(18): e2300350.
- [12] KHAN P, EBENEZER N S, SIDDIQUI J A, et al. MicroRNA-1: diverse role of a small player in multiple cancers[J]. Seminars in Cell Developmental Biology, 2021, 124: 114-126.
- [13] QI Xuefeng, LI Zhen, LI Huan, et al. MicroRNA-1 negatively regulates peripheral NK cell function via tumor necrosis factor-like weak inducer of apoptosis (TWEAK) signaling pathways during PPRV infection[J]. Frontiers in Immunology, 2019, 10: 3066.
- [14] ZHOU Ting, ZHANG Lin, LIU Tingting, et al. Myeloid cell leukemia-1 is an important predictor of survival and progression of small cell lung cancer[J]. Annals of Translational Medicine, 2020, 8(23): 1589.
- [15] HOLMBERG R, ROBINSON M, GILBERT S F, et al. TWEAK-Fn14-RelB signaling cascade promotes stem cell-like features that contribute to post-chemotherapy ovarian cancer relapse[J]. Molecular Cancer Research, 2023, 21(2): 170-186.
- [16] ZAITSEVA O, HOFFMANN A, OTTO C, et al. Targeting fibroblast growth factor (FGF)-inducible 14 (Fn14) for tumor therapy[J]. Frontiers in Pharmacology, 2022, 13: 935086.
- [17] PHAM D V, PARK P H. Adiponectin triggers breast cancer cell death via fatty acid metabolic reprogramming[J]. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research, 2022, 41(1): 9.
- [18] SHORNING B Y, DASS M S, SMALLEY M J, et al. The PI3K-AKT-mTOR pathway and prostate cancer: at the crossroads of AR, MAPK, and WNT signaling[J]. International Journal of Molecular Sciences, 2020, 21(12): 4507.
- [19] KANAGASABAI T, LI Guoliang, SHEN Tianhuai, et al. MicroRNA-21 deficiency suppresses prostate cancer progression through downregulation of the IRS1-SREBP-1 signaling pathway[J]. Cancer Letters, 2022, 525: 46-54.
- [20] ZHANG Zhengliang, WANG Weixi, KONG Piaoping, et al. New insights into lipid metabolism and prostate cancer(Review)[J]. International Journal of Oncology, 2023, 62(6): 74-85.

收稿日期: 2023-10-24

修回日期: 2023-12-07

(上接第102页)

- [16] ZHU Guomin, CHEN Shaoqin, JIANG Qunguang, et al. MiR-216b inhibits gastric cancer proliferation and migration by targeting PARK7[J]. Indian Journal of Pathology & Microbiology, 2021, 64(1): 52-57.
- [17] ZHANG Weitong, WANG Zhenfen, CAI Guohao, et al. Circ_DOCK1 regulates USP11 through miR-132-3p to control colorectal cancer progression[J]. World Journal of Surgical Oncology, 2021, 19(1): 67.
- [18] LIU Bingtian, QIANG Ling, GUAN Bingxin, et al. Targeting kinesin family member 21B by miR-132-3p represses cell proliferation, migration and invasion in gastric cancer[J]. Bioengineered, 2022, 13(4): 9006-9018.
- [19] 姚晓慧. 胃癌组织 miRNA-539 和 miRNA-4317 水平与患者预后的相关性[J]. 中国民康医学, 2022, 34(21): 132-134.
- YAO Xiaohui. Correlations among miRNA-539 and miRNA-4317 levels in gastric cancer tissues and prognosis[J]. Medical Journal of Chinese People's Health, 2022, 34(21): 132-134.
- [20] 黄莉. MiR-216b-5p 靶向 TRIM44 抑制 PI3K/AKT/mTOR 通路调控肝癌细胞生物学功能的机制研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2021.
- HUANG Li. The mechanism of miR-216b-5p targeting TRIM44 to inhibit the PI3K/AKT/mTOR pathway and regulate the biological function of liver cancer cells[D]. Nanning: Guangxi Medical University, 2021.
- [21] IBRAHIM H M, ISMAIL M B, AMMAR R B, et al. Thidiazuron suppresses breast cancer via targeting miR-132 and dysregulation of the PI3K-Akt signaling pathway mediated by the miR-202-5p-PTEN axis[J]. Biochemistry and Cell Biology, 2021, 99(3): 374-384.

收稿日期: 2023-09-27

修回日期: 2023-12-08