

· 临床研究 ·

lncRNA-ZNF30-3 与 miR-145-5p 在前列腺癌患者预后中的关系研究

刘国路, 李 乾, 张成波, 王以金, 王苏贵

(徐州医科大学附属淮安医院, 淮安市第二人民医院泌尿外科, 江苏淮安 223002)

The relationship between lncRNA-ZNF30-3 and miR-145-5p in the prognosis of prostate cancer

LIU Guolu, LI Qian, ZHANG Chengbo, WANG Yijin, WANG Sugui

(Department of Urology, Huai'an Hospital Affiliated to Xuzhou Medical University, Huai'an Second People's Hospital, Huai'an 223002, China)

ABSTRACT: **Objective** To explore the relationship between long non-coding RNA ZNF30-3 (lncRNA-ZNF30-3) and 5' end of microRNA-145 (miR-145-5p) in the prognosis of prostate cancer (PCa), so as to provide reference for identifying sensitive and easy-to-operate prognostic biomarkers. **Methods** A total of 298 PCa patients who underwent radical prostatectomy at our hospital during Jan. 2018 and Dec. 2022 were selected as the study subjects, and another 140 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) during the same period were selected as the control group. The mRNA expressions of lncRNA-ZNF30-3 and miR-145-5p in PCa tissues, adjacent tissues and BPH tissues were detected with fluorescence quantitative polymerase chain reaction (PCR), and the expressions in PCa tissues and their relationship with the clinicopathological characteristics of PCa was analyzed. During the follow-up till Jul. 2024, Kaplan-Meier survival curves of PCa patients were plotted. Based on the prognosis, the patients were divided into the good and poor prognosis groups. The related factors affecting the prognosis were analyzed with univariate and multivariate Cox regression. **Results** The mRNA expressions of lncRNA-ZNF30-3 in PCa tissues, adjacent cancer tissues and BPH tissues were 1.65 ± 0.34 , 0.87 ± 0.15 and 0.52 ± 0.11 , respectively, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). The mRNA expressions of miR-145-5p in PCa tissues, adjacent cancer tissues and BPH tissues were 0.78 ± 0.17 , 1.54 ± 0.21 and 2.13 ± 0.25 , respectively, with a statistically significant difference ($P < 0.05$). The expressions of lncRNA-ZNF30-3 and miR-145-5p were closely related to the prostate-specific antigen (PSA) level, Gleason score, and lymph node metastasis of the patients ($P < 0.05$). The overall survival rate of PCa patients with high expression of lncRNA-ZNF30-3 was lower than that of the patients with low expression (73.58% vs. 89.52%, $P = 0.043$); the overall survival rate of PCa patients with high expression of miR-145-5p was higher than that of the patients with low expression (90.15% vs. 73.86%, $P = 0.028$). Upregulated expression of lncRNA-ZNF30-3, downregulated expression of miR-145-5p, Gleason score ≥ 7 , lymph node metastasis, and PSA > 20 ng/mL were independent risk factors for poor prognosis of PCa (all $P < 0.05$). **Conclusion** In PCa tissues, the expression of lncRNA-ZNF30-3 is upregulated, while the expression of miR-145-5p is downregulated, and both are associated with poor prognosis. They may be potential molecular markers for postoperative prognosis assessment of PCa patients.

KEY WORDS: prostatic cancer; laparoscopic radical prostatectomy; lncRNA-ZNF30-3; miR-145-5p; serum exosomes; biochemical recurrence; immunohistochemistry

摘要: **目的** 探究长链非编码 RNA(lncRNA)ZNF30-3 与微小核糖核酸-145-5'端(miR-145-5p)在前列腺癌(PCa)患者预后中的关系,为寻找灵敏度高、操作简便的 PCa 预后生物标志物提供参考。 **方法** 选取 2018 年 1 月—2022 年 12 月于徐州医科大学附属淮安医院行 PCa 根治性切除术的 298 例 PCa 患者作为研究对象,另选取同期 140 例良性前列腺增生(BPH)患者为对照组。采用荧光定量聚合酶链式反应(PCR)法检测 PCa 组织、癌旁组织及 BPH 组织内 lncRNA-ZNF30-3 及 miR-145-5p 的 mRNA 表达水平。分析 PCa 组织中 lncRNA-ZNF30-3 及 miR-145-5p 的表达水平与 PCa 患者临床病理特征间的关系。随访截至 2024 年 7 月,绘制 PCa 患者的 Kaplan-Meier 生存曲线。根据患者的预后情况将其分为预后良好组和预后不良组,经单因素、多因素 Cox 回归分析影响 PCa 患者预后的相关因素。 **结果** lncRNA-ZNF30-3 在 PCa 组织、癌旁组织及 BPH 组织中的 mRNA 表达量分别为 1.65 ± 0.34 、 0.87 ± 0.15 、 0.52 ± 0.11 ,三组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。miR-145-5p 在 PCa 组织、癌旁组织及 BPH 组织中 mRNA 表达量分别为 0.78 ± 0.17 、 1.54 ± 0.21 、 2.13 ± 0.25 ,三组间差异有统计学意义($P < 0.05$)。lncRNA-ZNF30-3 及

收稿日期:2025-10-10

修回日期:2025-11-03

基金项目:江苏省第十六批“六大人才高峰”高层次人才选拔培养资助计划(No. WSW-218)

通信作者:李乾,副主任医师。E-mail:liqian776@163.com

作者简介:刘国路,硕士研究生,主治医师。研究方向:泌尿男科。E-mail:Gluwangd@163.com

miR-145-5p 的 mRNA 表达水平与 PCa 患者的前列腺特异性抗原(PSA)水平、Gleason 评分以及淋巴结转移密切相关($P < 0.05$)。lncRNA-ZNF30-3 高表达组 PCa 患者的总生存率低于 lncRNA-ZNF30-3 低表达组(73.58% vs. 89.52%, $P = 0.043$); miR-145-5p 高表达组 PCa 患者的总生存率高于 miR-145-5p 低表达组(90.15% vs. 73.86%, $P = 0.028$)。lncRNA-ZNF30-3 的 mRNA 相对表达水平上调,miR-145-5p 的 mRNA 相对表达水平下调,Gleason 评分 ≥ 7 分,淋巴结转移 PSA > 20 ng/mL 是 PCa 患者预后不良的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。结论 在 PCa 组织中 lncRNA-ZNF30-3 表达上调,miR-145-5p 表达下调,并且二者均与 PCa 患者预后不良相关,可能是 PCa 患者术后预后评估的潜在分子标志物。

关键词: 前列腺癌;腹腔镜下前列腺癌根治性切除术;lncRNA-ZNF30-3;miR-145-5p;血清外泌体;生化复发;免疫组化

中图分类号: R737.25, R730.231

文献标志码: A

DOI: 10.12483/j.issn.1009-8291.202510015

CSTR: 32408.14.j.CN61-1374.202510015

前列腺癌(prostatic cancer, PCa)的发病率和死亡率分别位居全球男性恶性肿瘤的第2位和第5位^[1]。腹腔镜下 PCa 根治性切除术(laparoscopic radical prostatectomy, LRP)是目前临床治疗 PCa 的主要方法,尽管该术式能有效控制原发病灶,但术后发生骨转移的风险依然较高,严重影响患者的生活质量^[2]。因此,寻找与 PCa 预后相关的生物标志物,对于疾病的早期诊断、病情评估和治疗策略的优化具有重要意义。长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA) ZNF30-3 是一类具有调控功能的 RNA 分子,微小核糖核酸(microRNA, miRNA) miR-145-5p 是参与肿瘤发生发展的关键 miRNA 之一。生物信息学预测提示,lncRNA-ZNF30-3 序列中存在与 miR-145-5p 互补的潜在竞争性结合位点;而竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)假说揭示,lncRNA 可作为 ceRNA 与 miRNA 竞争性结合,通过“lncRNA-miRNA-mRNA”调控网络影响靶基因表达及下游信号通路,进而参与肿瘤进程调控^[3]。结合这一假说与预测结果,推测 lncRNA-ZNF30-3 可能作为 ceRNA,通过吸附 miR-145-5p 调控其下游靶基因的表达,进而参与 PCa 的发生发展。已有研究表明,lncRNA-ZNF30-3 可通过与 miRNA 竞争性结合,调控肿瘤细胞的增殖、凋亡、分化及侵袭等生物学行为^[4]。而 miR-145-5p 也被证实参与了 PCa 发生发展相关生物学过程的调控^[5]。不过,目前关于 lncRNA-ZNF30-3 与 miR-145-5p 的靶向调控关系,以及二者在 PCa 进展过程中所发挥的具体作用,尚未在 PCa 相关研究中得到明确阐释。本研究旨在探讨 PCa 组织中 lncRNA-ZNF30-3 与 miR-145-5p 的表达水平,分析二者与 PCa 患者病理特征及预后的关系,以期为进一步寻找灵敏度高、测量简便的 PCa 预后生物标志物提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性分析 2018 年 1 月—2022 年 12 月于徐州医科大学附属淮安医院行 LRP 的

298 例 PCa 患者的临床及病理资料。患者年龄 51~73 岁,平均(63.13 $\pm$ 7.25)岁,身体质量指数(body mass index, BMI) 19.54 $\pm$ 2.04。纳入标准:①符合《中国前列腺癌规范诊疗质量控制指标(2022 版)》^[6]中 PCa 的诊断标准,并经前列腺穿刺活检确诊为 PCa;②首次发病且未接受过任何治疗,符合 LRP 手术指征;③临床资料完整。排除标准:①病历中既往检查记录[如前列腺液常规、前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)检测、前列腺超声报告等]明确存在前列腺炎;②合并其他恶性肿瘤;③存在代谢紊乱(如糖尿病、高脂血症、甲状腺功能异常等)或循环系统相关基础疾病(如高血压、冠心病、心力衰竭等)且病情未得到有效控制者。另选取同期 140 例良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)患者为对照组,年龄 50~75 岁,平均(64.20 $\pm$ 6.15)岁, BMI 19.58 $\pm$ 2.10。PCa 患者与 BPH 患者的基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。患者均知晓并签署知情同意书,本研究已获得徐州医科大学附属淮安医院伦理委员会批准(XMU-2023016)。

1.2 生物信息学分析及 miR-145-5p 筛选 本研究 PCa 转录组队列:16 例 PCa 组织+8 例癌旁正常组织,癌症基因组图谱-前列腺癌(The Cancer Genome Atlas-prostate adenocarcinoma, TCGA-PRAD)队列:372 例 PCa 组织+52 例癌旁正常组织。采用自建 R 工具整合 PCa 转录组数据,以 $|\log_2 FC| \geq 0.5$ 或 $FC \geq 2$ 且 $P \leq 0.01$ 为筛选标准,筛选 PCa 肿瘤中高表达的 lncRNA;再从筛选得到的候选 lncRNA 中,锁定含 miR-145-5p 结合位点的分子,并对目标分子的序列结合元件进行分析。

1.3 癌组织、癌旁组织收集 纳入患者均接受 LRP,术中切取肿瘤病灶区域组织作为 PCa 组织;同时切取距离肿瘤边缘 2 cm 以外的组织,对该组织立即行术中快速冰冻切片病理检查,经病理医师确认无肿瘤细胞浸润后,作为癌旁组织,分别经生理盐水冲洗后置于液氮中快速冷冻。

1.4 临床及病理资料收集 收集患者的年龄、血清

PSA、肿瘤直径(术前多参数磁共振成像扫描前列腺,由2名经验丰富的影像科医师采用盲法测量肿瘤最大径取平均值,同时结合术中肿瘤标本的测量结果进行验证)、TNM分期、Gleason评分、淋巴结转移情况(结合术前多参数磁共振成像评估淋巴结形态学特征,以术后淋巴结清扫标本的病理组织学检查结果为金标准进行判定)、远处转移情况、前列腺体积、碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、精囊侵犯情况等资料。采用酶联免疫试剂盒检测患者的血清PSA水平。根据国际泌尿病理协会2014年共识^[7],前列腺癌的低风险分级标准为Gleason评分 ≤ 6 分;该分级对应的核心病理特征为患者仅含形态完好的Gleason 3级腺体,且其临床预后表现突出—5年生化无复发生存率超过96%、淋巴结转移风险低于5%。

通过查阅病历及随访记录获取患者的随访数据,记录患者术后生化复发情况,PCa生化复发判断标准为影像学无转移或复发病灶,但连续2次PSA ≥ 0.2 ng/mL且呈上升趋势者^[8],将生化复发的患者归入为预后不良组($n=62$)。未满足上述生化复发

表1 引物序列

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
lncRNA-ZNF30-3	ACCTCTGATGAACCGCCATGC	AACCTGCTCTTCCTCCTCCTCTAG
GAPDH	ACAGCAACAGGGTGGTGGAC	TTTGAGGGTGCAGCGAACTT
RT primer	GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGGTATTCGACTGGATACGACAGAACA	
miR-145-5p	AGGCGCATGGATTCTCGAAATA	ATCCAGTGCAGGGTCCGAGG
U6	CTCGCTTCGGCAGCACATA	CTCGCTTCGGCAGCACATA

1.6 统计学方法 采用SPSS 23.0软件对数据进行统计分析。计数资料以例(%)表示,两组间比较采用 χ^2 检验。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本 t 检验,3组及以上组间比较采用单因素方差分析(ANOVA),若方差分析结果显示组间差异具有统计学意义,进一步采用LSD- t 检验进行组间两两比较。采用Kaplan-Meier法分析PCa患者的生存率,并通过log-rank χ^2 对生存差异进行检验,通过Schoenfeld残差检验验证比例风险(proportional hazards, PH)假定,在此基础上

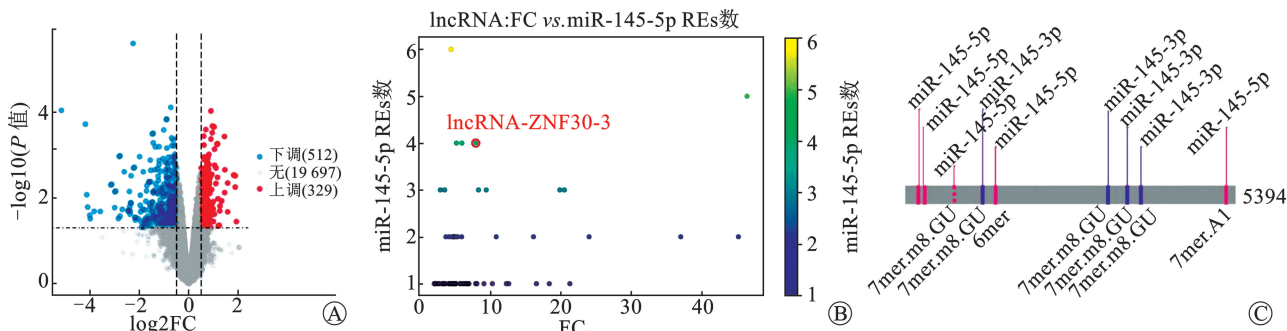
标准的患者归入预后良好组($n=236$)。

1.5 荧光定量聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)法检测 lncRNA-ZNF30-3 和 miR-145-5p 的表达水平 取冻存的PCa组织及癌旁组织,在冰上短暂解冻后称取约30 mg,置于预冷EP管中,加入1 mL Trizol试剂,冰浴条件下使用电动组织匀浆器充分匀浆,提取总RNA并进行验证。lncRNA-ZNF30-3表达水平测量:取总RNA逆转录合成cDNA, GAPDH为内参进行PCR扩增,反应条件为:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性35 s;95 $^{\circ}\text{C}$ 变性5 s,65 $^{\circ}\text{C}$ 延伸32 s,共40个循环,每个样本设置3个技术重复孔,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算mRNA相对表达量。miR-145-5p表达水平测量:采用茎环法特异性逆转录引物进行逆转录(42 $^{\circ}\text{C}$ 孵育40 min),以U6为内参并使用miRNA专用试剂盒进行扩增,反应条件为:95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s;95 $^{\circ}\text{C}$ 5 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,共45个循环,每个样本设置3个技术重复孔,同样采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 法计算mRNA相对表达量。所有引物均由生工生物工程(上海)有限公司合成,引物序列见表1。

采用多因素Cox比例风险回归模型分析影响PCa患者预后的独立影响因素,以控制其他因素的混杂效应筛选出真正影响PCa患者预后的独立影响因素,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 生物信息学分析及 miR-145-5p 相关 lncRNA 的筛选结果 整合本研究PCa转录组队列与TCGA PRAD队列的PCa转录组数据后,经筛选共获得PCa肿瘤中高表达候选lncRNA 329个(图1A)。



A: PCa 肿瘤中差异表达基因火山图; B: lncRNA 中 miR-145-5p 结合位点数量与表达变化关系; C: miR-145-5p 种子序列结合原件生物信息学分析; FC: 差异倍数; REs: 结合位点。

图1 生物信息学分析及 miR-145-5p 相关 lncRNA 筛选结果

进一步锁定含 miR-145-5p 结合位点的分子后,对 lncRNA-ZNF30-3 转录本中 miR-145-5p 序列分析显示:含有 4 个经典 6 聚体应答元件、1 个含 GU 碱基对的 7 聚体应答元件,同时包含 4 个与 miR-145-3p(miR-145 的亚型)匹配的 7 聚体 GU 应答元件(图 1B、C)。

2.2 PCa 组织、癌旁组织及 BPH 组织中 lncRNA-ZNF30-3 与 miR-145-5p 的 mRNA 相对表达量

lncRNA-ZNF30-3 在 PCa 组织、癌旁组织及 BPH 组织中的 mRNA 相对表达量分别为 1.65 ± 0.34 、 0.87 ± 0.15 、 0.52 ± 0.11 ,三组间差异有统计学意义($P <$

0.05);miR-145-5p 在 PCa 组织、癌旁组织及 BPH 组织中的 mRNA 相对表达量分别为 0.78 ± 0.17 、 1.54 ± 0.21 、 2.13 ± 0.25 ,三组间差异有统计学意义($P <$

2.3 PCa 组织中 lncRNA-ZNF30-3 及 miR-145-5p 的 mRNA 表达水平与患者临床病理特征的关系

lncRNA-ZNF30-3 及 miR-145-5p 的 mRNA 表达水平与 PCa 患者肿瘤直径、TNM 分期、远处转移、前列腺体积、ALP 及精囊侵犯无显著相关性($P > 0.05$),与 PSA、Gleason 评分、淋巴结转移有显著相关性($P < 0.05$,表 2)。

表 2 前列腺癌组织中 lncRNA-ZNF30-3 及 miR-145-5p 的 mRNA 表达水平与患者临床病理特征的关系

($\bar{x} \pm s$)

项目	例数	lncRNA-ZNF30-3 的 mRNA 表达水平	F/t 值	P 值	miR-145-5p 的 mRNA 表达水平	F/t 值	P 值
PSA			17.436	<0.001		299.637	<0.001
<10 ng/mL	105	1.55 ± 0.27			1.22 ± 0.18		
10~20 ng/mL	104	1.61 ± 0.30			0.93 ± 0.16		
>20 ng/mL	89	1.81 ± 0.38			0.65 ± 0.14		
肿瘤直径			-0.546	0.586		0.549	0.583
<5 cm	169	1.64 ± 0.30			0.77 ± 0.16		
≥ 5 cm	129	1.66 ± 0.33			0.78 ± 0.15		
TNM 分期			-0.520	0.129		1.480	0.140
I~II 期	144	1.61 ± 0.35			0.76 ± 0.18		
III~IV 期	154	1.68 ± 0.37			0.79 ± 0.17		
Gleason 评分			-5.594	<0.001		17.122	<0.001
≤ 6 分	182	1.56 ± 0.33			0.92 ± 0.15		
≥ 7 分	116	1.79 ± 0.37			0.63 ± 0.13		
淋巴结转移			10.586	<0.001		25.816	<0.001
有	131	1.85 ± 0.28			0.53 ± 0.12		
无	167	1.49 ± 0.30			0.95 ± 0.16		
远处转移			0.937	0.349		0.941	0.348
有	127	1.67 ± 0.37			0.76 ± 0.19		
无	171	1.63 ± 0.36			0.78 ± 0.16		
前列腺体积			0.740	0.461		1.077	0.282
<40 mL	150	1.62 ± 0.34			0.81 ± 0.15		
≥ 40 mL	148	1.65 ± 0.36			0.79 ± 0.17		
ALP			0.257	0.797		0.472	0.637
<100 U/L	180	1.64 ± 0.32			0.80 ± 0.19		
≥ 100 U/L	118	1.63 ± 0.34			0.79 ± 0.16		
精囊侵犯			0.718	0.474		0.470	0.639
有	85	1.66 ± 0.34			0.79 ± 0.18		
无	213	1.63 ± 0.32			0.80 ± 0.16		

ALP:碱性磷酸酶;PSA:前列腺特异性抗原。

2.4 PCa 组织中 lncRNA-ZNF30-3 及 miR-145-5p 的 mRNA 表达水平与 PCa 患者预后的关系

以 lncRNA ZNF30-3 及 miR-145-5p 相对表达量的平均

值 1.65 ± 0.34 、 0.78 ± 0.17 为界,将患者分为高表达组和低表达组。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,lncRNA-ZNF30-3 高表达组 PCa 患者的总生存率低

于其低表达组(73.58%对比 89.52%, $\log\text{-rank } \chi^2 = 3.981, P = 0.043$); miR-145-5p 高表达组 PCa 患者

的总生存率高于其低表达组(90.15%对比 73.86%, $\log\text{-rank } \chi^2 = 4.826, P = 0.028$, 图 2)。

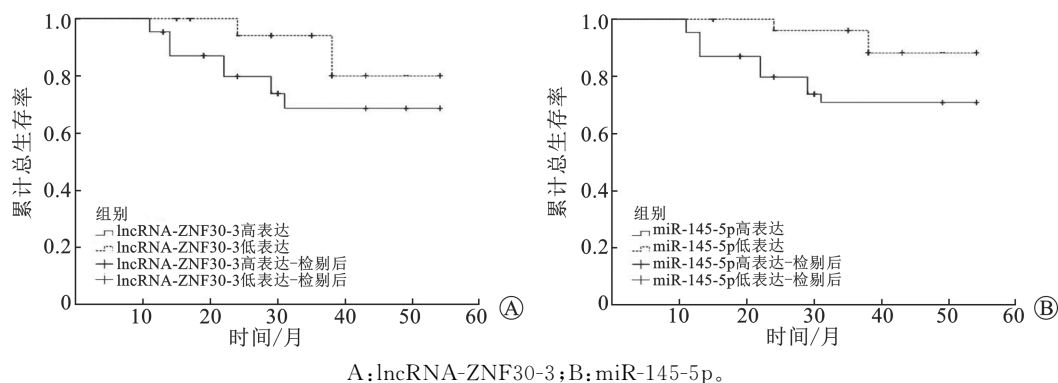


图 2 Kaplan-Meier 生存分析 lncRNA-ZNF30-3 及 miR-145-5p 的 mRNA 表达水平与前列腺癌患者总生存率的关系

2.5 PCa 患者术后预后不良组与预后良好组间的临床及病理资料比较 预后良好组和预后不良组患者均有统计学意义($P < 0.05$, 表 3)。

表 3 前列腺癌患者术后预后不良组与预后良好组间的临床及病理资料比较

[例(%)]

项目	例数	预后良好组($n=236$)	预后不良组($n=62$)	t/χ^2 值	P 值
年龄/岁*	298	63.06 ± 7.10	65.00 ± 7.50	1.892	0.059
BMI*	298	19.63 ± 2.00	19.20 ± 2.15	1.483	0.139
PSA				13.019	0.001
<10 ng/mL	105	95(90.48)	10(9.52)		
10~20 ng/mL	104	74(71.15)	30(28.85)		
>20 ng/mL	89	67(75.28)	22(24.72)		
肿瘤直径				0.387	0.534
≤5 cm	169	136(80.47)	33(19.53)		
>5 cm	129	100(77.52)	29(22.48)		
TNM 分期				1.128	0.288
I~II 期	144	116(80.56)	28(19.44)		
III~IV 期	154	120(77.92)	34(22.08)		
Gleason 评分				5.668	0.017
≤6 分	182	136(74.47)	46(25.27)		
≥7 分	116	100(86.21)	16(13.79)		
淋巴结转移				7.851	0.005
有	131	94(71.76)	37(28.24)		
无	167	142(85.03)	25(14.97)		
远处转移				1.745	0.187
有	127	96(75.60)	31(24.40)		
无	171	140(81.87)	31(18.13)		
前列腺体积				0.119	0.730
<40 mL	150	120(80.00)	30(20.00)		
≥40 mL	148	116(78.38)	32(21.62)		
ALP				0.511	0.475
<100 U/L	180	145(80.56)	35(19.44)		
≥100 U/L	118	91(77.12)	27(22.88)		
精囊侵犯				0.047	0.829
有	85	68(80.00)	17(20.00)		
无	213	168(78.87)	45(21.13)		

BMI: 身体质量指数; ALP: 碱性磷酸酶; PSA: 前列腺特异性抗原; *: 以 $\bar{x} \pm s$ 表示。

2.6 PH 假定检验 经 Schoenfeld 残差检验,所有参与分析的变量均满足 pH 假设的前提条件,故可构建包含上述 5 个因素的 Cox 比例风险模型以分析其对不良预后的影响(均 $P>0.05$,表 4)。

表 4 比例风险(PH)假定检验

项目	rho 值	χ^2 值	P 值
lncRNA-ZNF30-3	0.116	1.360	0.243
miR-145-5p	0.135	2.121	0.145
Gleason 评分	0.109	1.192	0.275
淋巴结转移	0.136	1.855	0.174
PSA			
<10 ng/mL	参考	参考	参考
10~20 ng/mL	0.140	1.960	0.163
>20 ng/mL	0.129	1.661	0.197

rho 值:残差与时间的相关性(绝对值越大,相关性越强);
 χ^2 值:衡量偏离 PH 假设的程度;PSA:前列腺特异性抗原。

表 5 多因素 Cox 回归分析前列腺癌患者术后预后不良的影响因素

变量	B	SE	Wald χ^2	P 值	HR	95%CI
lncRNA-ZNF30-3	1.019	0.444	5.267	0.022	2.770	1.118~3.376
miR-145-5p	1.052	0.416	6.395	0.012	2.863	1.120~3.421
Gleason 评分 ≥ 7 分	1.004	0.492	4.164	0.041	2.729	1.209~3.487
有淋巴结转移	0.923	0.355	6.760	0.009	2.517	1.478~3.175
前列腺特异性抗原						
<10 ng/mL	参考	参考	参考	参考	参考	参考
10~20 ng/mL	1.164	0.877	1.762	0.184	3.203	0.785~3.768
>20 ng/mL	1.284	0.541	5.633	0.018	3.611	1.997~4.018

B:回归系数;SE:标准误;HR:风险比;CI:置信区间。

3 讨论

PCa 是男性常见恶性肿瘤,部分原发性 PCa 经抗雄激素治疗后仍会耐药,最终导致肿瘤转移乃至死亡^[9-10]。lncRNA 可调控基因表达,具有低丰度、低保守性及强组织特异性等特点^[11-12]。依据 ceRNA 假说,lncRNA 能与 miRNA 竞争性结合调控靶基因,而 miR-145-5p 参与 PCa 进程,且恶性肿瘤 PRAD 队列分析证实低水平 lncRNA-ZNF30-3 与 PCa 患者无进展生存相关^[13]。因此,探索 lncRNA-ZNF30-3 与 miR-145-5p 的相互作用及调控 PCa 恶性进展的机制,可为 PCa 早期诊断及预后提供新思路。

lncRNA-ZNF30-3 的 mRNA 相对表达水平在 PCa 组织表达最高,癌旁组织次之,BPH 组织最低;miR-145-5p 的 mRNA 相对表达水平在 BPH 组织表达最高,癌旁组织次之,PCa 组织最低。这一表达模式精准契合 PCa 恶性病变进程中,“促癌分子激活、抑癌分子失活”的核心特征——lncRNA-ZNF30-3 作为促癌分子,随病变恶性程度升高而表达上调;miR-145-5p 作为抑癌分子,随病变进展而表达受抑,二者

2.7 多因素 Cox 回归分析 PCa 患者术后预后不良的影响因素 以 PCa 患者预后状态为因变量(赋值“1”为预后不良,“0”为预后良好),以 lncRNA-ZNF30-3(原值录入)、miR-145-5p(原值录入)、Gleason 评分(Gleason 评分 ≤ 6 分为“0”,Gleason 评分 ≥ 7 分为“1”)、淋巴结转移(有为“1”,无为“0”)、PSA(<10 ng/mL 为“0”, $10\sim 20$ ng/mL 为“1”, >20 ng/mL 为“2”),远处转移(有为“1”,无为“0”)为自变量进行 Cox 回归分析,结果显示 lncRNA-ZNF30-3 mRNA 相对表达水平上调,miR-145-5p mRNA 相对表达水平下调,Gleason 评分 ≥ 7 分,有淋巴结转移,PSA >20 ng/mL 是 PCa 患者预后不良的独立危险因素(均 $P<0.05$,表 5)。

的表达差异不仅能辅助区分 BPH、癌旁组织与 PCa 组织,更能初步提示病变的恶性风险,为临床早期风险分层提供了分子层面的依据。进一步分析二者与 PCa 临床病理特征的关联可知:lncRNA-ZNF30-3 及 miR-145-5p 的 mRNA 相对表达水平与 PCa 患者的 PSA,Gleason 评分、淋巴结转移显著相关,说明 lncRNA-ZNF30-3 及 miR-145-5p 的 mRNA 表达水平参与了 PCa 的发病过程。这一结果直接印证了 lncRNA-ZNF30-3 与 miR-145-5p 的表达变化与 PCa 的恶性程度、侵袭转移能力密切相关,是参与 PCa 发病进程的关键分子,这也与 lncRNA-ZNF30-3 可促进 PCa 细胞增殖、迁移的功能学研究结论一致^[14]。而 lncRNA-ZNF30-3、miR-145-5p 与 PCa 的核心关联,在于二者通过 ceRNA 机制形成的调控网络:已有研究证实,miR-145-5p 是 PCa 中经典的抑癌 miRNA,其核心功能是靶向结合促癌分子 TWIST1 的 3'UTR 区域,抑制 TWIST1 的翻译与表达,进而阻断上皮-间质转化程序,减少 PCa 细胞的侵袭与转移^[15];而 lncRNA-ZNF30-3 的序列中包含 5 个与 miR-145-5p 互补的种子结合元件,本研究通过生物

信息学序列匹配分析验证靶向结合位点匹配度高,综合预测算法的一致性评分提示其具有较强的内源结合潜能,即当 PCa 发生时,lncRNA-ZNF30-3 表达上调,会竞争性“吸附”细胞内的 miR-145-5p,使其无法与 TWIST1 结合,最终导致 TWIST1 表达水平升高^[16]。TWIST1 作为进化上高度保守的碱性螺旋-环-螺旋转录因子,兼具胚胎发育调控功能与致癌潜能,不仅可驱动多种恶性肿瘤的上皮-间质转化进程,还能促进肿瘤血管生成;ZOLI^[17]及 HUANG 等^[18]的研究证实,在 PCa 组织中 lncRNA-ZNF30-3 与 TWIST1 的表达上调幅度呈一致性特征,而 TWIST1 作为调控上皮-间质转化的核心基因之一,其所介导的上皮-间质转化通路亦是肿瘤细胞获得侵袭与转移能力的关键途径^[17-18]。ZNF30-3 作为一种新的内源性 lncRNA,可靶向 PCa 及其他癌症中的 miR-145-5p 和 TWIST 并激活上皮-间充质转化,并促使其参与肿瘤的发展和浸润转移,从而增强 PCa 细胞的不良生物学行为如肿瘤细胞的迁移和侵袭等,促进肿瘤细胞的进展和转移,提示其可能作为 PCa 的新治疗靶点^[19]。本研究 Cox 回归分析结果显示,Gleason 评分 ≥ 7 分、淋巴结转移,PSA 水平是影响 PCa 患者预后的危险因素,分析原因为 PCa 分化程度越低,存在淋巴结转移,PSA 水平越高的患者病情越严重,往往预后不良。

本研究存在以下局限性,本研究对 ceRNA 调控机制的阐述仅为推测,缺乏双荧光素酶报告基因实验、细胞功能实验等直接的机制验证;样本量相对有限且为单中心研究,可能存在选择偏倚,未来应通过多中心、大样本的前瞻性研究,并结合功能实验进一步验证和完善。综上所述,在 PCa 组织中 lncRNA-ZNF30-3 mRNA 表达上调,miR-145-5p mRNA 表达下调,二者均与 PCa 患者预后不良相关,是 PCa 患者术后预后评估的潜在分子标志物。未来建议进一步开展双荧光素酶报告基因等功能实验验证其 ceRNA 调控机制,并探索基于这两个分子的靶向治疗策略,以深化对 PCa 发生发展机制的理解,同时拓展其在临床诊疗中的应用价值。

参考文献:

- [1] OPREA-LAGER DE, MACLENNAN S, BJARTELL A, et al. European Association of Nuclear Medicine Focus 5: consensus on molecular imaging and theranostics in prostate cancer[J]. Eur Urol, 2024, 85(1): 49-60.
- [2] SEKHACHA M, RIET K, MOTLOUNG P, et al. Prostate cancer review: genetics, diagnosis, treatment options, and alternative approaches[J]. Molecules, 2022, 27(17): 5730.
- [3] YAN H, BU P. Non-coding RNA in cancer[J]. Essays Biochem, 2021, 65(4): 625-639.
- [4] LE HARS M, CASTRO-VEGA LJ, RAJABI F, et al. Pro-tumorigenic role of lnc-ZNF30-3 as a sponge counteracting miR-145-5p in prostate cancer[J]. Biol Direct, 2023, 18(1): 38.
- [5] LUO L, ZHANG LL, TAO W, et al. Prediction of potential prognostic biomarkers in metastatic prostate cancer based on a circular RNA-mediated competing endogenous RNA regulatory network[J]. PLoS One, 2021, 16(12): e0260983.
- [6] 国家癌症中心, 国家肿瘤质控中心前列腺癌质控专家委员会. 中国前列腺癌规范诊疗质量控制指标(2022版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(10): 1011-1016.
- [7] CORNFORD P, VAN DEN BERGH RCN, BRIERS E, et al. EAU-EANM-ESTRO-ESUR-ISUP-SIOG guidelines on prostate cancer-2024 update. Part I: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent[J]. Eur Urol, 2024, 86(2): 148-163.
- [8] 温茹, 赵文露, 魏超刚, 等. 动态增强 MRI 和扩散加权成像定量参数直方图与前列腺癌 Gleason 评分的相关性[J]. 中华放射学杂志, 2017, 51(5): 355-361.
- [9] WILSON RL, TAAFFE DR, NEWTON RU, et al. Obesity and prostate cancer: a narrative review[J]. Crit Rev Oncol Hematol, 2022, 169: 103543.
- [10] 张小林, 曾燕, 俞俊杰, 等. 机器人辅助腹腔镜前列腺癌根治术后静脉自控镇痛泵的最佳留置时间[J]. 实用临床医药杂志, 2021, 25(23): 103-105, 109.
- [11] 郭学海, 张永健, 高秀凤, 等. 长链非编码 RNA SNHG3 调节微小 RNA-340-5p/Skp2 轴对胃癌细胞恶性生物学行为的影响研究[J]. 世界临床药物, 2023, 44(8): 798-804.
- [12] 李宇然, 黄玉, 陈靖, 等. 长链非编码 RNA 前列腺癌相关转录物 1 促癌作用的研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2025, 29(2): 138-142.
- [13] YAO K, ZHANG R, LI L, et al. The signature of cuproptosis-related immune genes predicts the tumor microenvironment and prognosis of prostate adenocarcinoma[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1181370.
- [14] CHAKRAVORTY N. Non-coding RNAs: the silent regulators of health and diseases[J]. Mol Biol Rep, 2022, 49(7): 6971-6973.
- [15] WU M, LIU F, YAN L, et al. MiR-145-5p restrains chondrogenic differentiation of synovium-derived mesenchymal stem cells by suppressing TLR4[J]. Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids, 2022, 41(7): 625-642.
- [16] WANG H, LIANG S, DU X, et al. RAB26 promotes prostate cancer progression via the MAPK/ERK-TWIST1 signaling axis[J]. Genes Dis, 2025, 12(6): 101689.
- [17] ZOLI M. Twist-stretch relations in nucleic acids[J]. Eur Biophys J, 2023, 52(8): 641-650.
- [18] HUANG L, XING Y, NING X, et al. Roles of Twist1 in lipid and glucose metabolism[J]. Cell Commun Signal, 2023, 21(1): 270.
- [19] TANG WB, WANG WH, LEE HJ, et al. δ -catenin promotes Twist1 stabilization in prostate cancer through ubiquitination modification[J]. Am J Cancer Res, 2024, 14(8): 3773-3788.

(编辑 闫玉梅)