

前列腺癌组织 miR-221 与 miR-802 在术后复发中的交互作用及对复发的预测效能

张灿峰¹, 刘嘉欣², 杨文博^{1*}, 宋亚辉¹, 夏玉对¹

¹新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院)泌尿外科二病区, 河南新乡 453000; ²新乡市中心医院(新乡医学院第四临床学院)重症医学科一区, 河南新乡 453000

[中图分类号] R737.33 [文献标志码] A [DOI] 10.11855/j.issn.0577-7402.0394.2026.0529

[声明] 本文所有作者声明无利益冲突

[引用本文] 张灿峰, 刘嘉欣, 杨文博等. 前列腺癌组织 miR-221 与 miR-802 在术后复发中的交互作用及对复发的预测效能[J]. 解放军医学杂志, DOI:10.11855/j.issn.0577-7402.0394.2026.0529.

[收稿日期] 2025-03-07 [录用日期] 2026-04-08 [上线日期] 2026-05-29

[摘要] **目的** 探讨前列腺癌组织微小核糖核酸-221(miR-221)、miR-802在前列腺癌术后复发中的交互作用, 及二者单独、联合预测术后复发的效能。**方法** 回顾性选取2018年1月—2023年5月新乡市中心医院收治的105例前列腺癌患者, 均行根治术治疗; 治疗结束后随访至2025年10月31日, 中位随访时间26.5个月。比较不同复发情况患者癌组织miR-221、miR-802水平; 根据miR-221、miR-802水平将患者分为4组(Q1—Q4组), 比较4组临床资料及术后复发率, 采用COX回归分析癌组织miR-221、miR-802水平与术后复发的关系及对术后复发的交互作用, 分析miR-221、miR-802水平预测患者在前列腺癌术后复发的效能。**结果** 与未复发患者比较, 复发患者癌组织miR-221水平升高, miR-802水平降低($P < 0.05$)。4组肿瘤分期、Gleason评分、前列腺特异抗原(PSA)水平、淋巴结转移、淋巴结清扫范围、术后放疗、术后激素治疗情况比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); Q1—Q4组术后复发率分别为9.7%(3/31)、36.0%(9/25)、37.5%(9/24)、68.2%(15/22), 呈逐渐升高趋势($P < 0.05$)。COX回归分析显示, miR-221、miR-802是前列腺癌术后复发的独立影响因素($P < 0.05$), 且不存在多重共线性(方差膨胀因子 < 10); 拟合优度检验结果提示该模型的拟合度良好; miR-221、miR-802均为前列腺癌术后复发的独立影响因素, 且高水平miR-221与低水平miR-802在前列腺癌术后复发中呈正向交互作用($P < 0.05$); 癌组织miR-221和miR-802联合预测术后复发的AUC值高于任一指标单独预测的AUC值($P < 0.05$); Bootstrap重抽样法(重复采样1000次)内部验证结果显示, miR-221、miR-802两者联合预测的一致性指数与原始的AUC接近; 校正曲线显示, 两者联合预测的复发概率与实际观察到的复发概率具有较高的一致性。**结论** 前列腺癌组织miR-221、miR-802水平对患者术后复发有交互作用; 二者联合可为临床预测前列腺癌术后复发提供一定参考。

[关键词] 前列腺癌; miR-221; miR-802; 术后复发; 预测效能

Interaction and predictive efficacy of miR-221 and miR-802 in prostate cancer recurrence after surgery

Zhang Can-Feng¹, Liu Jia-Xin², Yang Wen-Bo^{1*}, Song Ya-Hui¹, Xia Yu-Dui¹

¹Urology Ward 2, ²Intensive Care Unit Ward 1, Xinxiang Central Hospital (Fourth Clinical College of Xinxiang Medical University), Xinxiang, Henan 453000, China

*Corresponding author, E-mail: zhangcanfeng799@126.com

This work was supported by the Henan Medical Science and Technology Research Program (LHGI20240844)

[Abstract] **Objective** To explore the interaction between microRNA-221 (miR-221) and microRNA-802 (miR-802) in prostate cancer tissues with postoperative recurrence, and to assess the efficacy of predicting postoperative recurrence using either miR-221 or miR-802 alone or in combination. **Methods** A total of 105 patients with prostate cancer admitted to Xinxiang Central Hospital from January 2018 to May 2023 were selected. All patients underwent radical resection and were followed up until October

[基金项目] 河南省医学科技攻关计划项目(LHGI20240844)

[作者简介] 张灿峰, 硕士研究生, 主要从事泌尿系肿瘤方面的研究

[通信作者] 杨文博, E-mail: zhangcanfeng799@126.com

31, 2025, the median follow-up time was 26.5 months. The levels of miR-221 and miR-802 in cancer tissues of patients with recurrence or no were compared. Patients were grouped into Q1 - Q4 group based on the levels of miR-221 and miR-802. The clinical data and postoperative recurrence rate of four groups were compared. The relationship between the levels of miR-221 and miR-802 in cancer tissues and postoperative recurrence was analyzed by COX regression analysis, as well as their interaction on postoperative recurrence. The efficacy of miR-221 and miR-802 levels in predicting postoperative recurrence was analyzed. **Results** Compared with non-recurrent patients, recurrent patients showed higher level of miR-221 and lower level of miR-802 in cancer tissues ($P<0.05$). There were significant differences in tumor stage, Gleason score, prostate specific antigen (PSA) level, lymph node metastasis, lymph node dissection range, postoperative radiotherapy and postoperative hormone therapy among the four groups ($P<0.05$). The postoperative recurrence rates of Q1- Q4 group were 9.7 % (3/31), 36.0% (9/25), 37.5% (9/24) and 68.2% (15/22), respectively, showing a gradually increasing trend ($P<0.05$). COX regression analysis showed that miR-221 and miR-802 were independent influencing factors of postoperative recurrence of prostate cancer ($P<0.05$) and there was no multicollinearity (variance inflation factor < 10). The goodness of fit test showed the model had a good fit; both miR-221 and miR-802 were independent influencing factors of postoperative recurrence of prostate cancer, and high level of miR-221 and low level of miR-802 showed positive interaction in postoperative recurrence of prostate cancer ($P<0.05$). The AUC value of combined prediction of postoperative recurrence was higher than that of miR-221 and miR-802 alone ($P<0.05$). The results of bootstrap re-sampling method (repeated sampling 1000 times) showed that the consistency index (C-index) of the combined prediction of miR-221 and miR-802 was close to the original AUC. The calibration curve showed that the recurrence probability predicted by the combination of the two had a high consistency with the actual observed recurrence probability. **Conclusions** miR-221 and miR-802 level in the cancer tissues of prostate cancer patients have an interactive effect on postoperative recurrence, and the combination of miR-221 and miR-802 can provide a certain reference for clinical prediction of postoperative recurrence in patients with prostate cancer.

[Key words] prostate cancer; miR-221; miR-802; postoperative recurrence; predictive efficiency

前列腺癌是中老年男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤，近年来发病率不断上升^[1]。随着医疗技术的进步，前列腺癌根治性手术的治疗效果明显改善，但仍有部分患者在治疗后存在转移性病变^[2]，导致预后不良。为提高前列腺癌临床治愈率，亟需寻找相关指标对患者术后复发情况进行预测，为临床治疗方案的制定提供参考。微小核糖核酸(microRNA, miRNA)是真核细胞中一类内源性非编码RNA，可通过与肿瘤相关区域的mRNA序列结合，改变其稳定性，并在此基础上调控下游基因表达；miRNA的异常表达与多种恶性肿瘤的发生发展相关^[3-4]。研究显示，miR-221、miR-802在多种癌组织中表达异常^[5-6]；目前尚缺乏两者与前列腺癌术后复发的相关性分析。本研究拟分析miR-221、miR-802在前列腺癌术后复发中的交互作用，以及二者联合对术后复发的预测效能；旨在为临床预测前列腺癌患者术后复发提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2018年1月—2023年5月新乡市中心医院收治的105例前列腺癌患者，均行根治术治疗；自治疗结束随访至2025年10月31日，中位随访时间为26.5个月。纳入标准：(1)符合前列腺癌相关诊断标准^[7]；(2)为初诊患者且既往未接受任何抗肿瘤治疗；(3)接受了前列腺癌根治术治疗；(4)临床病历资料及随访资料完整；(5)未合并其

他类型肿瘤；(6)无雄激素剥夺相关治疗史；(7)肿瘤T分期为T₁或T₂。排除标准：(1)合并泌尿生殖系统、呼吸系统等感染性疾病；(2)存在心、肾、肝、肺等重要脏器功能不全；(3)生活不能自理或精神异常患者；(4)研究过程中失访。本研究获新乡市中心医院伦理委员会审批[2017-346-01(K)]，患者及家属均知情同意。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 采用自制调查问卷的方式收集患者临床资料，包括年龄、体重指数(BMI)[体重(kg)/身高(m²)]、前列腺癌家族史、吸烟史(>1支/d，吸烟时间>1年)、饮酒史(>1次/周，每次饮酒量≥50 ml)、高血压(收缩压≥140 mmHg，或舒张压≥90 mmHg，或正在服用降压药)、糖尿病等情况；记录患者淋巴结清扫范围、术后放疗、术后激素治疗情况；使用全数字彩色多普勒超声诊断系统(汕头超声仪器研究所股份有限公司，粤械注准20182060908，型号：Apogee 1000)检测并记录患者前列腺体积、肿瘤直径；通过组织学检查评估患者肿瘤分期、淋巴结转移、Gleason评分情况。其中肿瘤分期依据前列腺TNM分期^[8]进行检测。Gleason评分^[9]：患者癌细胞分化良好，且与正常前列腺细胞相似，恶性程度低，计2分；癌细胞分化较好，但存在一定变异，中等恶性程度计3分；癌细胞分化稍差，但存在一定正常结构计4分；癌细胞分化中等，属于中级别肿瘤，计5~6分；癌细胞分化差或

未分化,属于高级别肿瘤,恶性程度高,依据患者具体情况计7~10分。于患者入院时进行检测、评估。检测并记录患者血清miR-221、miR-802、前列腺特异抗原(PSA)水平。依据miR-221、miR-802检测结果的中位数将癌组织miR-221、miR-802水平分为低水平、高水平,分为低miR-221高miR-802组(Q1组)、低miR-221低miR-802组(Q2组)、高miR-221高miR-802组(Q3组)、高miR-221低miR-802组(Q4组)。

1.2.2 指标检测 于患者术中采集前列腺癌组织,并于-80℃保存待测。检测仪器为实时荧光定量PCR仪MA-1610Q(江苏迅睿生物技术有限公司)、紫外可见分光光度计(美国赛默飞世尔科技公司)。取术中采集的前列腺癌组织(-80℃保存),采用TRIzol法提取总RNA:液氮研磨后经氯仿萃取、异丙醇沉淀、75%乙醇漂洗,沉淀干燥后以DEPC处理水溶解。使用紫外可见分光光度计检测 OD_{260}/OD_{280} 值, $OD_{260}/OD_{280}>1.8$ 为合格,否则重新提取。取2~5 μg总RNA进行1%琼脂糖凝胶电泳,28S与18S条带的亮度比应为2:1。以U6为内参,检测miR-221、miR-802水平;U6上游引物5'-GCGCGTCGTGAAGCGTTC-3',下游引物3'-GT-GCAGGGTCCGAGGT-5';miR-221上游引物5'-GTTCGTGGGAGCTACATTGTC TGC-3',下游引物5'-GTGTCGTGGAGTCGGCAATT C-3';miR-802上游引物5'-GGACCACCGCTCGCTCA TCGCTAA-3',下游引物5'-TCGCGTTACTATATGC CAAGCCCTAG-3'。使用Taq-Man探针法将总RNA反转录为cDNA,条件:16℃ 30 min, 42℃ 30 min, 75℃ 15 min。qPCR反应体系为15 μl,体系包括1 μl逆转录产物,1×Mastermix(SYBRGreen,美国赛默飞世尔科技公司),0.5 mol/L miRNA特异前向引物,0.5 μmol/L miRNA通用反向引物;反应条件:95℃ 10 min, 40个循环(95℃ 15 s, 60℃ 1 min);每个样品设3个技术复孔;质控标准:要求内参U6的Ct值在样本间变异小于1个循环,且复孔间Ct值的变异系数<5%。使用荧光定量PCR仪记录荧光信号达到设定阈值时经历的循环数,为Ct值,使用 $N=2^{-\Delta Ct}$ 计算miR-221、miR-802水平。

1.2.3 术后复发评估 患者均接受根治性前列腺切除术,术后依据患者具体情况及治疗指征制定个性化辅助治疗方案。术后放射治疗主要针对存在高危因素的患者,采用调强放射治疗,照射范围包括前列腺床,处方剂量60~66 Gy/30~33次。术后激素治疗包括辅助内分泌治疗(主要针对淋巴结转移或高危患者)及复发后的挽救性内分泌治疗:一线方案主要包括促性腺激素释放激素激动剂或拮抗剂进行雄激素剥夺治疗,部分患者使用抗雄激素药物;对于进展为去势抵抗性前列腺癌的患者,则依据病情采用

二线内分泌治疗。随访时间由治疗结束之日算起,患者每3个月复查一次,随访至2025年10月31日,中位随访时间为26.5个月。随访期间发生生化复发、吻合口复发或淋巴结复发者均为复发,否则为未复发。其中生化复发定义为患者经内分泌治疗后,睾酮极低的情况下,PSA水平仍异常升高。

1.2.4 观察指标 (1)癌组织miR-221、miR-802水平:采用实时荧光定量PCR检测患者前列腺癌组织中的miR-221、miR-802相对表达量,比较复发组与未复发组表达水平的差异。(2)临床病理资料:通过电子病历系统收集患者的年龄、BMI、前列腺体积、前列腺癌家族史、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病、肿瘤分期、肿瘤直径、Gleason评分、血清PSA水平及淋巴结转移、淋巴结清扫范围、术后放疗、术后激素治疗情况。(3)患者分组:按照癌组织miR-221、miR-802水平的四分位数将患者分为Q1-Q4四组,比较四组患者临床病理资料的差异。(4)术后复发率:采用卡普兰-梅尔(Kaplan-Meier, KM)曲线绘制四组的术后复发曲线,以此比较组间复发率差异。

1.2.5 前列腺癌组织miR-221、miR-802水平与术后复发的关系分析 (1)采用多因素COX回归分析前列腺癌组织miR-221、miR-802水平及其他临床病理变量对术后复发的影响。先进行多重共线性诊断,再纳入多因素模型,采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评价模型的校准能力。(2)分析miR-221、miR-802对术后复发的交互作用。在多因素COX回归模型中,引入miR-221×miR-802乘积项,分析两者是否存在交互效应。若乘积项 $P<0.05$,进一步按其中一个因子的不同水平分层,分析另一因子的效应,判断交互方向。采用交互作用指数对各指标间交互作用进行分析:采用相加模型交互作用,验证联合效应是否大于各自独立效应之和,通过计算交互作用超额相对危险度(relative excess risk due to interaction, RERI)进行判断, $RERI=OR(EF)-OR(E)-OR(F)+1$,当 $RERI>0$ 时,提示存在正相加交互作用, $RERI<0$ 提示存在负相加交互作用, $RERI=0$ 提示无相加交互作用;(3)miR-221、miR-802水平对术后复发的预测效能评估。分别计算前列腺癌组织miR-221、miR-802及二者联合预测术后复发的操作者工作特征(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线、ROC曲线下面积(area under the curve, AUC),采用DeLong检验比较AUC值的差异。采用Bootstrap重抽样法(重复采样1000次)进行内部验证,计算一致性指数(concordance index, C-index),绘制校正曲线评估预测概率与实际复发概率的一致性。

1.3 统计学处理 采用SPSS 22.0软件进行统计分析。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料

均符合正态分布，以 $\bar{x}\pm s$ 表示，多组间比较采用单因素方差分析，进一步两两组间比较采用LSD-*t*检验。采用KM曲线分析患者术后复发率；COX回归分析前列腺癌术后复发的影响因素，采用方差膨胀因子(VIF)验证指标是否存在多重共线性，若VIF>10，则表示存在多重共线性；采用拟合优度检验模型拟合度。采用交互作用指数对各指标间交互作用进行分析：采用相加模型交互作用，验证联合效应是否大于各自独立效应之和，通过计算RERI进行判断；以ROC曲线及AUC分析各指标单独及联合对患者术后复发的预测效能；采用Bootstrap重抽样法、C-index进行内部验证；采用校正曲线评估模型的泛化能力。*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 术后复发与未复发患者癌组织 miR-221、miR-802 水平比较 105 例中，失访 3 例，完成随访 102 例。术后复发 36 例，其中生化复发 19 例，吻合口复发 5 例，淋巴结复发 12 例。复发 36 例，年龄 56~75 (64.8±4.4) 岁，BMI 20~26 (23.1±1.5)kg/m²，前列腺体积 54~95 (73.3±9.6)ml，前列腺癌家族史 1 例，吸烟史 14 例，饮酒史 18 例，合并高血压 12 例、糖尿病 11 例；未复发患者 66 例，年龄 55~74 (65.1±4.0) 岁，BMI 20~27 (22.9±1.6)kg/m²，前列腺体积 53~94 (72.8±

9.4)ml，前列腺癌家族史 2 例，吸烟史 25 例，饮酒史 29 例，合并高血压 20 例、糖尿病 22 例。与未复发患者比较，复发患者基线资料差异无统计学意义(*P*>0.05)；复发患者前列腺癌组织 miR-221 水平增高 (4.87±1.35 *v.s.* 3.87±1.04, *P*<0.01)，miR-802 水平降低 (0.19±0.06 *v.s.* 0.26±0.08, *P*<0.01)。

2.2 4 组临床资料比较 完成随访的 102 例患者，前列腺癌组织 miR-221 水平中位数为 3.84，miR-802 中位数为 0.23；据此分为 Q1 组 31 例、Q2 组 25 例、Q3 组 24 例、Q4 组 22 例。4 组年龄、BMI、前列腺体积、肿瘤直径、前列腺癌家族史、吸烟史、饮酒史、高血压、糖尿病比较，差异无统计学意义(*P*>0.05)；4 组肿瘤分期、Gleason 评分、PSA 水平、淋巴结转移、淋巴结清扫范围、术后放疗、术后激素治疗比较，差异有统计学意义(*P*<0.05，表 1)。

2.3 4 组术后复发率比较 Q1、Q2、Q3、Q4 组术后复发率分别为 9.7%(3/31)、36.0%(9/25)、37.5%(9/24)、68.2%(15/22)，KM 曲线分析显示，呈逐渐升高趋势，差异有统计学意义(*P*<0.05，图 1)。

2.4 前列腺癌组织 miR-221、miR-802 与术后复发的关系 以前列腺癌术后是否复发为因变量(否=0，是=1)，经过逐步回归分析法以肿瘤分期、Gleason 评分、PSA、淋巴结转移、淋巴结清扫范围、术后放疗、术后激素治疗、miR-221、miR-802 中筛选变量，

表 1 4 组前列腺癌患者临床资料比较
Tab.1 Comparison of clinical data of 4 groups of prostate cancer patients

资料	Q1 组(n=31)	Q2 组(n=25)	Q3 组(n=24)	Q4 组(n=22)	<i>F</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	65.2±3.7	64.9±4.0	65.3±4.1	64.9±3.9	0.064	0.979
BMI(kg/m ²)	22.71±1.68	22.85±1.71	22.64±1.60	22.80±1.69	0.088	0.967
前列腺体积(ml)	72.26±8.53	72.40±8.85	72.48±8.51	72.61±9.28	0.007	0.999
前列腺家族史	2(6.5)	1(4.0)	2(8.3)	1(4.6)	0.510	0.917
吸烟史	12(38.7)	10(40.0)	9(37.5)	8(36.4)	0.074	0.995
饮酒史	14(45.2)	12(48.0)	11(45.8)	10(45.5)	0.052	0.997
高血压	10(32.3)	7(28.0)	8(33.3)	7(31.8)	0.188	0.980
糖尿病	7(22.6)	10(40.0)	8(33.3)	8(36.4)	2.193	0.533
肿瘤分期					7.745	0.052
T1—T2a	20(64.5)	10(40.0)	11(45.3)	6(27.3)		
T2b—T2c	11(35.5)	15(60.0)	13(54.2)	16(72.7)		
肿瘤直径(cm)	3.24±0.66	3.28±0.70	3.30±0.71	3.35±0.78	0.107	0.956
Gleason 评分(分)	6.31±0.32	6.89±0.36	7.38±0.41	8.16±0.37	118.926	<0.001
PSA(ng/ml)	22.38±3.65	26.71±3.82	30.94±4.22	37.75±4.59	66.458	<0.001
淋巴结转移	13(41.9)	15(60.0)	15(62.5)	21(95.5)	15.894	0.001
淋巴结清扫范围					5.734	0.125
局限	20(64.5)	14(56.0)	12(50.0)	7(31.8)		
扩大	11(35.5)	11(44.0)	12(50.0)	15(68.2)		
术后放射治疗	3(9.7)	3(12.0)	5(20.8)	10(45.5)	11.706	0.009
术后激素治疗	3(9.7)	3(12.0)	5(20.8)	12(54.6)	17.471	

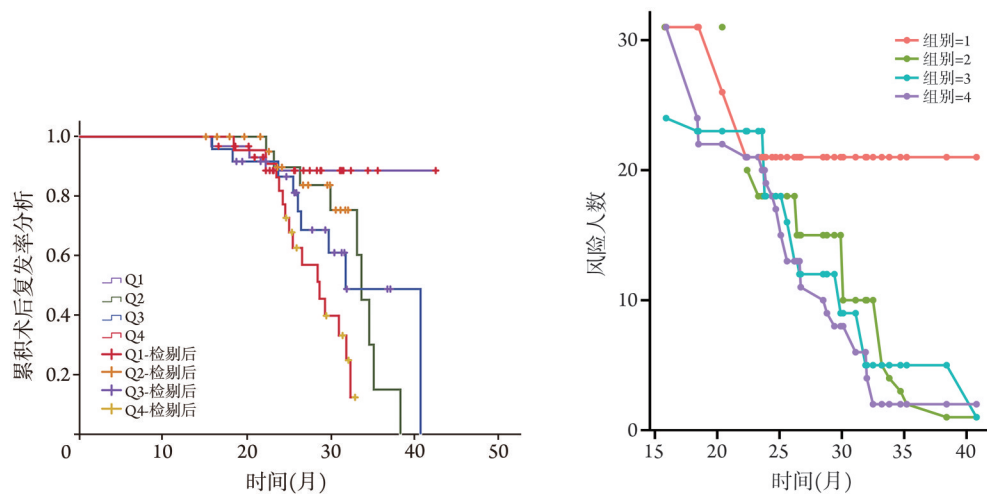


图1 4组(Q1—Q4组)前列腺癌患者术后复发曲线和生存风险分析

Fig.1 Analysis on postoperative recurrence curve and survival risk of prostate cancer patients in Q1—Q4 group

保留 miR-221、miR-802(两个指标均录入实际值,即连续变量)作为自变量,COX 回归分析显示,miR-221、miR-802 水平是前列腺癌术后复发的独立影响因素($P<0.05$);miR-221 与 miR-802 水平不存在明显的多重共线性($VIF<10$);经拟合优度检验显示, $\chi^2=0.603$, $P=0.317$,提示该模型的拟合度良好(表3)。

表2 前列腺癌组织 miR-221、miR-802 水平与术后复发的相关性分析

Tab.2 Correlation analysis on miR-221 and miR-802 level in prostate cancer tissue with postoperative recurrence

变量	β	S.E.	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
miR-221	0.528	0.051	107.118	1.695(1.534~1.873)	<0.001
miR-802	-0.858	0.084	104.294	0.424(0.360~0.500)	<0.001
常数项	0.315	0.018	113.262	-	<0.001

2.5 前列腺癌组织 miR-221、miR-802 水平在术后复发中的交互作用分析 以前列腺癌术后是否复发为因变量(否=0,是=1),引入 miR-221×miR-802 作为交互项,COX 回归分析结果显示,miR-221×miR-802 是前列腺癌术后复发的独立影响因素,两者存在显著的交互作用($HR=3.517$,95%CI 2.908~4.253);将癌组织 miR-221、miR-802 转化为四分类变量作为自变量(Q1=1,Q2=2,Q3=3,Q4=4),COX 回归分析结果显示,与 Q1 比较,Q2、Q3、Q4 术后复发的 HR 分别为 3.168(95%CI 2.589~3.877)、3.323(95%CI 2.699~4.090)、5.854(95%CI 4.682~7.320),此时交互作用分析显示,交互作用指数分别为 1.458、1.475,提示高水平 miR-221 与低水平 miR-802 在前列腺癌术后复发中呈正向交互作用($P<0.05$,表3)。

2.6 前列腺癌组织 miR-221、miR-802 水平对术后复发的预测效能 ROC 曲线分析显示,前列腺癌组织

表3 前列腺癌组织 miR-221、miR-802 水平在术后复发中的交互作用

Tab.3 Interaction of miR-221 and miR-802 level in prostate cancer tissue of postoperative recurrence patients

变量	β	S.E.	Wald χ^2	HR(95%CI)	P
模型1					
miR-221×miR-802	1.257	0.097	168.057	3.517(2.908~4.253)	<0.001
模型2					
Q1				1.000	
Q2	1.153	0.103	125.357	3.168(2.589~3.877)	<0.001
Q3	1.201	0.106	128.324	3.323(2.699~4.090)	<0.001
Q4	1.767	0.114	240.298	5.854(4.682~7.320)	<0.001

模型1为剔除肿瘤分期、Gleason评分、PSA、淋巴结转移前;模型2为剔除肿瘤分期、Gleason评分、PSA、淋巴结转移后

miR-221、miR-802 水平预测术后复发的 AUC 分别为 0.729、0.710,最佳截断值为 4.35、0.21,敏感度为 83.33%、75.00%,特异度为 65.15%、60.61%;联合预测术后复发的 AUC 为 0.888,敏感度为 86.11%,特异度为 81.82%,预测效能较两者单独预测效能显著提升($Z=2.619$ 、2.941, $P<0.001$)(图2)。采用 Bootstrap 重抽样法(重复采样 1000 次)进行内部验证,结果显示两者联合预测的 C-index 为 0.848,与原始的 AUC (0.888)接近,提示两者联合预测的过拟合风险较低,区分能力稳定。绘制校正曲线显示,两者联合预测的复发概率与实际观察到的复发概率具有较高的一致性,校准度 0.850(即平均绝对误差较小,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验 $\chi^2=5.216$, $P=0.759$),证实该联合预测模型具有良好的泛化能力和校准精度,见图4。

3 讨论

前列腺癌的发生发展由多因素、多基因协同作

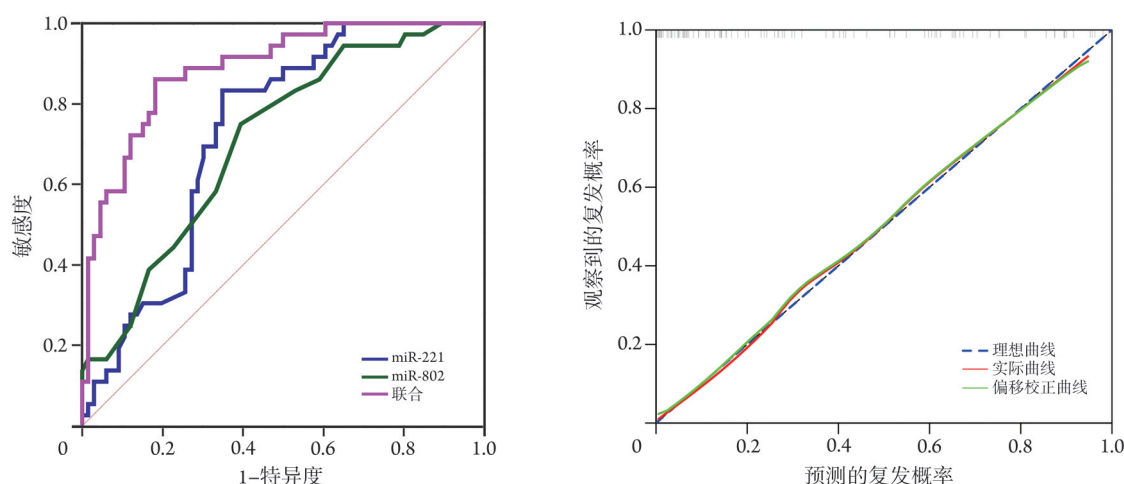


图2 前列腺癌组织miR-221、miR-802预测术后复发的ROC曲线和校正曲线

Fig.2 ROC and calibration curve of miR-221 and miR-802 level in prostate cancer tissue predicting postoperative recurrence

用导致,虽然根治性手术疗效较好,甚至可治愈,但术后复发仍是前列腺癌患者的主要死亡原因^[10-11]。miRNA由21~25个核苷酸组成,通过激活相关信号通路,广泛参与多种细胞增殖、侵袭、迁移、分化等过程,与恶性肿瘤的发生发展关系密切^[12-13]。目前,临床尚缺乏对前列腺癌术后复发的预测指标,故深入探索前列腺癌术后复发的相关分子机制,对改进临床治疗方案有重要意义。

本研究结果显示,前列腺癌复发患者癌组织miR-221水平显著高于未复发患者,提示癌组织miR-221水平与患者术后复发有关。究其原因,miR-221水平与癌组织的分化程度及远处转移情况相关^[14-15];其通过结合下游基因,阻碍抑癌基因表达,推进癌细胞恶化^[16]。故而,癌组织miR-221水平较高,可能提示癌细胞存在一定远处转移风险,提高术后复发率。Schulz H等^[17]指出,miR-221水平异常与前列腺癌相关细胞数量增加有关。本研究结果显示,癌组织miR-221是前列腺癌术后复发的独立影响因素,进一步提示miR-221水平与术后复发有关。若患者癌组织检测存在较高水平miR-221,则提示术后复发风险较高,临床需对相关患者进行重点关注,以尽可能改善预后。

本研究采用四分位法,依据癌组织miR-221、miR-802水平对患者进行分组,KM曲线分析显示,Q1、Q2、Q3、Q4组术后复发率呈逐渐升高趋势;对miR-221、miR-802的交互作用分析结果显示,高水平miR-221与低水平miR-802间存在正向交互作用,共同促进前列腺癌复发风险的增加。目前,国内外有关miR-802的研究较少,但现有研究表明,miR-802在多种癌细胞激活通路被抑制,比如Ge等^[18]指出,沉默miR-802基因可对通路中主要因子发挥去阻遏作用,导致胰腺导管癌病情进展。在前列

腺癌组织内,miR-802表达下调可降低对靶基因脂筏特征蛋白2(Flotillin-2)的抑制作用;Flotillin-2增加会促进肿瘤细胞上皮间质转化,促进肿瘤恶变^[19-20],与在胰腺导管癌中的作用机制基本一致。本研究结果显示,复发患者癌组织miR-802水平明显低于未复发患者,且miR-802是患者术后复发的独立影响因素,提示miR-802与前列腺癌根治术后复发有关。故临床可通过检测miR-802水平,对患者术后复发进行预测,当组织中miR-802水平异常降低,可能提示相关癌细胞通路被激活,癌细胞增殖、转移活性增强,导致术后复发风险增高。

本研究中,剔除其他因素后,再分析miR-221、miR-802对前列腺癌术后复发的影响及二者对其的交互作用,可提高本研究的严谨性;结果显示,癌组织miR-221、miR-802联合对术后复发的预测效能显著高于单独的任一指标;同时,联合预测模型具有较好的泛化能力、稳定性和校准精度,表明二者联合可为临床预测患者术后复发提供较高参考价值。但鉴于本研究样本量、试验设计等方面的局限,本研究结论尚需在大样本随机对照研究中进行验证。

综上所述,miR-221、miR-802对前列腺癌术后复发存在交互作用,二者联合可为临床预测前列腺癌预后提供一定参考。

【参考文献】

- [1] Marino P, Mininni M, Deiana G, et al. Healthy lifestyle and cancer risk: modifiable risk factors to prevent cancer[J]. *Nutrients*, 2024, 16(6): 800.
- [2] Milenkovic U, Kuijk J, Roussel E, et al. Predictors of recurrence after metastasis-directed therapy in oligorecurrent prostate cancer following radical prostatectomy[J]. *Eur Urol Oncol*, 2023, 6(6): 582-589.
- [3] Menon A, Abd-Aziz N, Khalid K, et al. miRNA: a promising

- therapeutic target in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11502.
- [4] Hussien BM, Rasul MF, Abdullah SR, *et al*. Targeting miRNA by CRISPR/Cas in cancer: advantages and challenges[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1): 32.
- [5] Mei K, Chen Z, Tan F, *et al*. miR-221 is a prognostic marker and promotes the proliferation and migration of esophageal squamous cell carcinoma by inhibiting autophagy[J]. *Discov Oncol*, 2025, 16(1): 445.
- [6] Balasundaram A, Mitra TS, Tayubi IA, *et al*. Deciphering the miRNA-mRNA interaction landscape between breast cancer and triple-negative breast cancer: an integrated bioinformatics approach [J]. *ACS Omega*, 2024, 9(23): 24379-24395.
- [7] Mottet N, Bellmunt J, Bolla M, *et al*. EAU-ESTRO-SIOG guidelines on prostate cancer. Part 1: screening, diagnosis, and local treatment with curative intent[J]. *Eur Urol*, 2017, 71(4): 618-629.
- [8] Seifert R, Emmett L, Rowe SP, *et al*. Second version of the prostate cancer molecular imaging standardized evaluation framework including response evaluation for clinical trials (PROMISE V2) [J]. *Eur Urol*, 2023, 83(5): 405-412.
- [9] Wang Y, Chen X, Liu K, *et al*. Predictive factors for gleason score upgrading in patients with prostate cancer after radical prostatectomy: a systematic review and meta-analysis[J]. *Urol Int*, 2023, 107(5): 460-479.
- [10] Danley KT, Tan A, Catalona WJ, *et al*. The association of phosphodiesterase-5 inhibitors with the biochemical recurrence-free and overall survival of patients with prostate cancer following radical prostatectomy[J]. *Urol Oncol*, 2022, 40(2): 57-57.
- [11] Bravi CA, Droghetti M, Fossati N, *et al*. Definition and impact on oncologic outcomes of persistently elevated prostate-specific antigen after salvage lymph node dissection for node-only recurrent prostate cancer after radical prostatectomy: clinical implications for multimodal therapy[J]. *Eur Urol Oncol*, 2022, 5(3): 285-295.
- [12] Wu P, Zhang C, Tang X, *et al*. Pan-cancer characterization of cell-free immune-related miRNA identified as a robust biomarker for cancer diagnosis[J]. *Mol Cancer*, 2024, 23(1): 31.
- [13] Lu M, Lu F, Liao C, *et al*. High throughput miRNA sequencing and bioinformatics analysis identify the mesenchymal cell proliferation and apoptosis related miRNAs during fetal mice palate development [J]. *J Gene Med*, 2023, 25(9): e3531.
- [14] Khayamzadeh M, Niazi V, Hussien BM, *et al*. Emerging role of extracellular vesicles in the pathogenesis of glioblastoma[J]. *Metab Brain Dis*, 2023, 38(1): 177-184.
- [15] Marumo A, Botha A, Molepo J, *et al*. MicroRNA expression profile separates squamous cell carcinoma by mode of differentiation[J]. *Microna*, 2023, 12(2): 87-91.
- [16] Abdel Wahab AHA, Hussein MM, Shouman SA, *et al*. Role of let7-g and miR-221 level as potential predictors for overall survival of hepatocellular carcinoma patients[J]. *Arab J Gastroenterol*, 2022, 23(3): 151-158.
- [17] Schulz H, Dietrichs D, Wehland M, *et al*. In Prostate cancer cells cytokines are early responders to gravitational changes occurring in parabolic flights[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(14): 7876.
- [18] Ge W, Goga A, He Y, *et al*. miR-802 suppresses acinar-to-ductal reprogramming during early pancreatitis and pancreatic carcinogenesis[J]. *Gastroenterology*, 2022, 162(1): 269-284.
- [19] 吴挺明, 车宪平, 徐磊, 等. CIP2A mRNA、miR-802 与前列腺癌临床病理特征的关系及对患者预后的预测价值[J]. *国际检验医学杂志*, 2022, 43(11): 1400-1404.
- [20] Zhu M, Shi W, Chen K, *et al*. Pulsatilla saponin E suppresses viability, migration, invasion and promotes apoptosis of NSCLC cells through negatively regulating Akt/FASN pathway via inhibition of flotillin-2 in lipid raft[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2022, 42(1): 23-33.

(责任编辑: 蒋铭敏, 郭蕊)

解放军医学杂志®