

血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 表达情况与前列腺癌患者术后疗效评估及生存情况的相关性

顾安琪¹ 梅迪¹ 黄健¹

[摘要] 目的:探讨血清前梯度蛋白 2(AGR2)、磷酸甘油酸激酶 1(PGK-1)、髓样相关蛋白 8/14(MRP8/14)表达情况与前列腺癌(PCa)患者术后疗效评估及生存情况的相关性。**方法:**选取 2016 年 1 月至 2017 年 1 月收治的 83 例 PCa 患者为 PCa 组,另选取 64 例良性前列腺增生(BPH)患者为 BPH 组,50 例健康男性为对照组,测定所有研究对象血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平,分析其与 PCa 患者术后疗效及生存情况相关性。**结果:**PCa 组血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平明显高于 BPH 组、对照组($P < 0.05$);PCa 患者血清 AGR2 水平与前列腺特异性抗原(PSA)水平、分化程度、淋巴结转移、骨转移、TNM 分期有关,血清 PGK1 水平与 PSA 水平、淋巴结转移、侵袭、骨转移、TNM 分期有关,血清 MRP8/14 水平与 PSA 水平、淋巴结转移、骨转移、TNM 分期有关($P < 0.05$);PCa 组术后血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平明显降低($P < 0.05$);随访 9~35 个月,平均(22.48±4.27)个月,Kaplan-Meier 生存曲线显示,高血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平组总生存率明显低于低血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平组($P < 0.05$);多因素 Cox 回归分析显示,PSA($HR = 0.356, 95\%CI = 0.372 \sim 0.953$)、骨转移($HR = 1.642, 95\%CI = 1.025 \sim 2.615$)、AGR2($HR = 3.441, 5\%CI = 0.085 \sim 23.154$)、PGK1($HR = 4.386, 5\%CI = 0.924 \sim 20.536$)、MRP8/14($HR = 2.758, 95\%CI = 1.035 \sim 20.625$)为 PCa 患者预后风险因素($P < 0.05$);ROC 曲线显示,血清 AGR2+PGK1+MRP8/14 水平(AUC=0.911,95%CI=0.850~0.954)诊断 PCa 的敏感度、特异度、准确度高于 AGR2(AUC=0.783,95%CI=0.704~0.850)、PGK1(AUC=0.794,95%CI=0.716~0.859)、MRP8/14(AUC=0.770,95%CI=0.689~0.838)单独诊断。**结论:**血清 AGR-2、PGK1、MRP8/14 水平变化与 PCa 患者术后疗效和生存情况密切相关,联合检测进而提升 PCa 诊断价值。

[关键词] 前列腺癌;前梯度蛋白 2;磷酸甘油酸激酶 1;髓样相关蛋白 8/14

DOI:10.13201/j.issn.1004-2806.2021.02.012

[中图分类号] R737.25 **[文献标志码]** A

Correlation between expression of serum AGR2, PGK1, MRP8/14 and postoperative efficacy evaluation and survival in patients with prostate cancer

GU Anqi MEI Di HUANG Jian

(Department of Laboratory Medicine, Jiangyin Hospital of Traditional Chinese Medicine, Jiangyin, 214400, China)

Abstract Objective: To investigate the relationship between the expression of anterior gradient 2(AGR2), phosphoglycerate kinase 1(PGK-1), myeloid-related protein 8/14(MRP8/14) and postoperative curative effect and survival assessment in patients with prostate cancer(PCa). **Methods:** A total of 83 PCa patients admitted to our hospital(January 2016 to January 2017) were selected as the PCa group, another 64 patients with benign prostatic hyperplasia(BPH) were selected as the BPH group, and 50 healthy men were selected as the control group. The serum AGR2, PGK1, and MRP8/14 levels of all subjects were analyzed and their correlation with postoperative efficacy and survival of PCa patients was analyzed. **Results:** The serum AGR2, PGK1, and MRP8/14 levels in the PCa group were significantly higher than those in the BPH group and the control group($P < 0.05$). The serum AGR2 level in PCa patients was related to PSA levels, degree of differentiation, lymph node metastasis, bone metastasis, and TNM staging. Serum PGK1 level was related to PSA level, lymph node metastasis, invasion, bone metastasis, and TNM staging. Serum MRP8/14 level was related to PSA level, lymph node metastasis, bone metastasis and TNM staging($P < 0.05$). Postoperative serum AGR2, PGK1 and MRP8/14 levels in the PCa group significantly decreased($P < 0.05$). All patients received follow-up for 9 to 35 months with an average of(22.48±4.27) months. Kaplan-Meier survival curve showed that the overall survival rate of the group with high serum AGR2, PGK1 and MRP8/14 levels was significantly lower than that with low serum AGR2, PGK1 and MRP8/14 levels Group($P < 0.05$). Multivariate Cox regression analysis showed that PSA($HR = 0.356, 95\%CI = 0.372 \sim 0.953$), bone metastasis($HR = 1.642, 95\%CI = 1.025 \sim 2.615$), AGR2($HR = 3.441, 95\%CI = 0.085 \sim 23.154$), PGK1($HR = 4.386, 95\%CI = 0.924 \sim 20.536$) and MRP8/14($HR = 2.758, 95\%CI = 1.035 \sim 20.625$) were prognostic risk factors for PCa patients($P < 0.05$). ROC curve showed that the serum AGR2+PGK1+MRP-8/14 level(AUC=0.911,95%CI=0.850-0.954) was more sensitive, specific, and accurate in diagnosing PCa than AGR2(AUC=0.783,95%CI=0.704-0.850), PGK1(AUC=0.794,95%CI=0.716-0.859), MRP8/14(AUC

¹ 江阴市中医院检验科(江苏江阴,214400)

=0.770, 95%CI=0.689-0.838) separately. **Conclusion:** The changes of serum AGR2, PGK1, and MRP8/14 levels might be closely related to the postoperative efficacy and survival of PCa patients. Combined detection could enhance the diagnostic value of PCa.

Key words prostate cancer; anterior gradient 2; phosphoglycerate kinase 1; myeloid-related protein 8/14

前列腺癌(prostate cancer, PCa)是一种严重危害男性生命的恶性肿瘤(malignant tumor, MT),虽然我国 PCa 发病率远低于欧美国家,但随着生活方式的改变和人均寿命的延长及前列腺特异性抗原(prostate specific antigen, PSA)早期诊断技术的提升,我国 PCa 发病率也逐年上升^[1]。早期 PCa 局限于前列腺内时,可通过局部放疗或手术切除治疗,但研究显示^[2]40%的 PCa 患者因初诊或随诊时出现骨转移,失去了根治性治疗时机,因此寻找 PCa 相关标志物十分重要。前梯度蛋白 2 (anterior gradient 2, AGR2)为非洲爪蟾同源基因,研究表明^[3]其在多种 MT 中高表达,与其发生、发展及预后密切相关。磷酸甘油酸激酶 1(phosphoglycerate kinase 1, PGK-1)为糖酵解关键酶,可通过催化 1,3-二磷酸甘油酸(1,3-diphosphoglycerate, 1,3-DPG)转变为 3-磷酸甘油酸(3-phosphoglycerate, 3-PG),影响 DNA 修复和复制^[4]。研究表明^[5]PGK-1 在多种 MT 组织中呈高表达,与预后密切相关。髓样相关蛋白 8/14(myeloid-related protein 8/14, MRP8/14)是损伤相关模式(damage associated molecular patterns, DAMP)分子重要成员,研究表明^[6]其表达水平与乳腺癌预后密切相关。目前鲜有研究报道血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平与 PCa 临床病理特征、术后疗效、生存情况的相关性,基于此本研究报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料

选取我院 2016 年 1 月—2017 年 1 月收治的 83 例 PCa 患者为 PCa 组,年龄 56~81 岁,平均(66.21±7.32)岁;TNM 分期^[7]:18 例 I 期,32 例 II 期,19 例 III 期,14 例 IV 期。另选取 64 例良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)患者为 BPH 组,年龄 55~78 岁,平均(65.87±6.36)岁。50 例健康男性为对照组,年龄 50~80 岁,平均(65.47±8.36)岁。3 组研究对象一般资料对比差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入和排除标准

1.2.1 纳入标准 ①经病理检查确诊;②符合《前列腺癌诊断治疗指南》^[8];③临床资料完整者;④患者及家属均知情研究;⑤具备手术治疗指征者。

1.2.2 排除标准 ①近期服用激素药物者;②合并其他肿瘤者;③风湿性疾病者;④内分泌疾病者;⑤急慢性炎症疾病者。

1.3 方法

抽取所有研究对象入院时和 PCa 患者术

后 7 d 4 mL 清晨空腹静脉血,3000 r/min 离心 10 min,半径 8 cm,取上清液,置于-80℃低温冰箱中保存,酶联吸附法测定血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平,试剂盒均由武汉博士康生物工程有限公司提供,所有操作严格按照说明书进行。

1.4 随访

PCa 组术后均接受随访,起始时间 2017 年 2 月,截止时间 2020 年 2 月,统计总生存期,定义为入组至随访截止或死亡。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计学软件,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间单因素 ANOVA 分析,组间两两比较采用 SNK-q 检验,2 组间采用 t 检验;Kaplan-Meier 生存曲线分析高低血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平患者生存率并进行 log-Rank 检验;多因素 Cox 回归分析 PCa 患者预后影响因素;ROC 曲线判断血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平对 PCa 的诊断价值。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组研究对象血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平比较

PCa 组血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平明显高于 BPH 组、对照组($P<0.05$);BPH 组与对照组血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

2.2 血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平与 PCa 患者临床病理特征的关系

PCa 患者血清 AGR2 水平与 PSA 水平、分化程度、淋巴结转移、骨转移、TNM 分期有关,血清 PGK1 水平与 PSA 水平、淋巴结转移、侵袭、骨转移、TNM 分期有关,血清 MRP8/14 水平与 PSA 水平、淋巴结转移、骨转移、TNM 分期有关($P<0.05$),见表 2。

2.3 手术前后 PCa 组血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平比较

PCa 组术后血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平明显降低($P<0.05$),见表 3。

2.4 血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平与 PCa 患者预后的关系

随访 9~35 个月,平均(22.48±4.27)个月,存活 56 例,以血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平中位数分为高低表达组,高血清 AGR2 水平组(≥ 22.93 ng/mL, $n=40$)生存率为 52.50%(21/40),

低血清 AGR2 水平组 (<22.93 ng/mL, n=43) 生存率为 81.40% (35/43); 高血清 PGK1 水平组 (≥10.89 ng/mL, n=42) 生存率为 54.76% (23/42), 低血清 PGK1 水平组 (<10.89 ng/mL, n=41) 生存率为 80.49% (33/41); 高血清 MRP8/14 水平组 (≥2 785.24 ng/mL, n=43) 生存率为 53.49%

(23/43), 低血清 MRP8/14 水平组 (<2 785.24 ng/mL, n=40) 生存率为 82.50% (33/40); Kaplan-Meier 生存曲线显示, 高血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平组总生存率明显低于低血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平组 (P < 0.05), 见图 1。

表 1 3 组研究对象血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平比较

组别	例数	AGR2	PGK1	MRP8/14
PCa 组	83	21.66±8.67 ¹⁾²⁾	10.25±3.68 ¹⁾²⁾	2 833.34±1 101.52 ¹⁾²⁾
BPH 组	64	12.12±7.26	2.48±1.57	1 207.02±190.63
对照组	50	9.43±4.89	1.52±0.83	966.72±152.78

与对照组比较,¹⁾P<0.05;与 BPH 组对比,²⁾P<0.05。

表 2 血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平与 PCa 患者临床病理特征的关系

病理特征	例数	AGR2	χ^2	P	PGK1	χ^2	P	MRP8/14	χ^2	P
年龄										
≥60 岁	53	21.94±8.78	0.637	0.263	11.01±3.32	0.889	0.188	2 834.41±1 091.36	0.009	0.497
<60 岁	30	20.82±5.21			10.37±2.82			2 832.28±1 087.29		
肿瘤直径										
≥5 cm	34	22.33±7.57	0.020	0.492	11.30±3.37	1.258	0.106	2 841.18±1 187.42	0.036	0.486
<5 cm	49	22.37±9.54			10.42±2.96			2 832.15±1 072.23		
PSA										
≥10 μg/L	58	24.71±8.87	2.238	0.014	12.30±2.38	3.641	<0.001	3 084.10±1 098.24	1.671	0.049
<10 μg/L	25	20.22±7.11			10.02±3.11			2 650.11±1 056.31		
分化程度										
低未分化	42	24.66±8.63	2.337	0.011	11.13±3.37	1.028	0.154	2 864.72±1 114.32	0.276	0.392
中高分化	41	20.42±7.87			10.42±2.90			2 796.76±1 129.23		
淋巴结转移										
是	23	24.52±7.42	2.102	0.019	12.52±3.10	4.258	<0.001	3 087.21±1 032.28	1.798	0.038
否	60	20.34±8.35			10.04±2.04			2 616.84±1 079.17		
侵袭										
是	53	22.32±8.03	0.048	0.481	12.48±3.12	3.651	<0.001	2 834.15±1 091.27	0.039	0.485
否	30	22.41±8.34			10.13±2.17			2 824.21±1 174.26		
骨转移										
是	36	24.62±7.33	2.051	0.007	13.02±3.87	4.173	<0.001	3 178.47±1 027.36	2.507	0.007
否	47	20.27±8.16			10.24±2.13			2 612.25±1 014.26		
TNM 分期										
I ~ II 期	50	20.13±7.02	2.087	0.020	10.79±2.89			2 606.10±1 074.91		
III ~ IV 期	33	23.83±8.62			13.04±4.02			3 174.11±1 068.22		

表 3 手术前后 PCa 组血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平比较

时间	例数	AGR2	PGK1	MRP8/14
手术前	83	21.66±8.67	10.25±3.68	2 833.34±1 101.52
手术后	83	12.61±9.58	3.74±1.67	1 357.58±187.36
t	—	6.381	14.676	12.033
P	—	<0.05	<0.05	<0.05

2.5 PCa 患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析

以年龄(≥60 岁=2, <60 岁=1)、肿瘤直径(≥5 cm=2, <5 cm=1)、PSA、分化程度(中高分化=2, 低未分化=0)、淋巴结转移(是=1, 否=0)、

侵袭(是=1, 否=0)、骨转移(是=1, 否=0)、TNM 分期(III ~ IV 期=2, I ~ II 期=1)、AGR2、PGK1、MRP8/14 为自变量, 生存状态为因变量(死亡=1, 存活/删失=0), 多因素 Cox 回归分析显示, PSA、骨转移、AGR2、PGK1、MRP8/14 为 PCa 患者预后

风险因素($P < 0.05$),见表 4。

2.6 血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平对 PCa 的诊断价值

ROC 曲线显示,血清 AGR2+PGK1+MRP8/

14 水平诊断 PCa 的 AUC 明显大于 AGR2、PGK1、MRP8/14 单独诊断($Z = 3.317, 3.103, 3.804, P = 0.001, 0.002, 0.000$),敏感度、特异度、准确度也高于各指标单独诊断,见表 5、图 2。

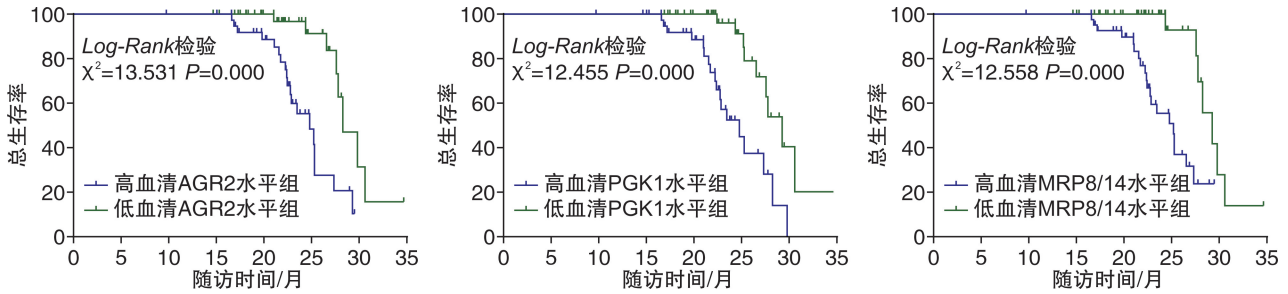


图 1 不同血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平 PCa 患者预后 Kaplan-Meier 生存曲线

表 4 PCa 患者预后影响因素的多因素 Cox 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	HR (95%CI)
年龄	6.587	4.184	0.005	0.951	0.253(0.156~0.357)
肿瘤直径	0.813	1.426	0.326	0.570	2.253(0.137~36.742)
PSA	0.577	0.213	7.479	0.005	0.356(0.372~0.953)
分化程度	-1.184	1.119	1.122	0.291	3.266(0.366~29.193)
淋巴结转移	0.425	1.365	0.087	0.925	0.847(0.265~3.247)
侵袭	1.275	1.332	0.918	0.339	0.281(0.020~3.796)
骨转移	0.499	0.237	4.458	0.032	1.642(1.025~2.615)
TNM 分期	0.315	1.266	0.063	0.804	1.371(0.154~16.367)
AGR2	0.367	0.079	4.494	0.024	3.441(0.485~23.154)
PGK1	1.478	0.785	3.517	0.028	4.386(0.924~20.536)
MRP8/14	0.638	0.211	5.844	0.033	2.758(1.035~20.625)

表 5 血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平对 PCa 的诊断价值

指标	AUC(95%CI)	Youden	Cut-off/(ng · mL ⁻¹)	敏感度/%	特异度/%	准确度/%
AGR2	0.783(0.704~0.850)	0.425	>16.49	66.27	76.25	70.02
PGK1	0.794(0.716~0.859)	0.390	>3.86	75.54	64.26	71.30
MRP8/14	0.770(0.689~0.838)	0.398	>1 334.38	67.47	72.34	69.30
AGR2+PGK1+MRP8/14	0.911(0.850~0.954)	0.748	—	86.75	88.05	87.24

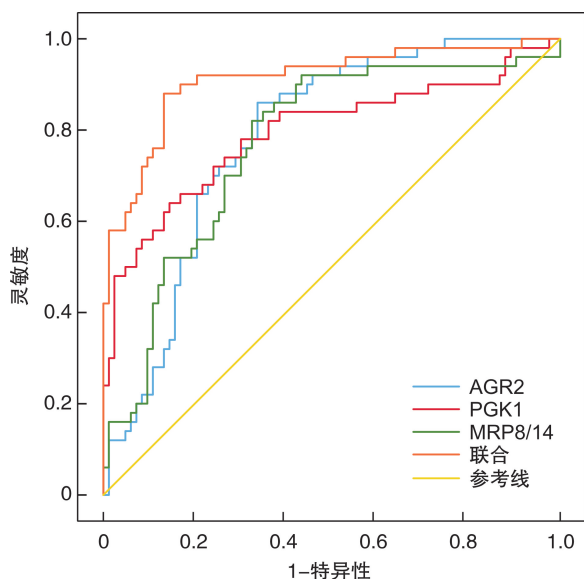


图 2 血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平诊断 PCa 的 ROC 曲线

3 讨论

PCa 为男性常见 MT,其起病隐匿,缺乏典型症状,往往确诊时已达中晚期,即便经过手术切除,仍有部分患者会出现复发或骨转移,威胁其生命安全。PCa 由多种因素共同导致,引发机制复杂,与多种调控分子有关,因此从多角度研究其发病分子机制,对早期发现 PCa 和评估其预后及提升生存质量具有重要意义。

AGR2 基因位于人染色体 7p21.3,是一种小分子分泌性蛋白,最早于非洲爪蟾黏液腺特异性基因 xAG2 中发现,近年来大量研究表明,其在乳腺癌、胃癌、肺癌等多种 MT 中呈高表达^[9]。DNA 受损后,AGR2 可通过抑制 p53 活性和磷酸化,对细胞正常调控进行影响,导致其向癌变进展^[10]。生理状态下,AGR2 表达极低,甚至部分健康人群检测不到,但在非小细胞肺癌(non-small cell lung

cancer, NNCLC)患者均处于高表达状态^[11]。Negi等^[12]研究显示, I期肺癌患者血清 AGR2 水平明显高于正常水准, 认为其可能与肺癌相关, 通过 RNAi 技术将 AGR2 基因剔除后, 肺癌细胞转移数量明显降低。有研究显示, PCa 患者 AGR2 阳性率明显高于 BPH 患者, 认为其可能与 PCa 发生有关^[13]。本研究结果显示, PCa 组血清 AGR2 水平明显高于 BPH 组、对照组 ($P < 0.05$); BPH 组与对照组血清 AGR2 水平比较无差异 ($P > 0.05$), 说明 AGR2 水平与 PCa 恶性程度有关, 分析是肿瘤细胞过度分泌 AGR2 入血液循环导致, 且术后 PCa 组血清 AGR2 水平明显降低 ($P < 0.05$), 分析是术后肿瘤负荷降低, 因此分泌的 AGR2 降低, 提示 AGR2 能作为疗效判断指标。PSA 是 PCa 重要标志物, 但前列腺炎、BPH 等良性病变也会导致其增加, 因此特异性较低^[14]。结果显示, PCa 患者血清 AGR2 水平与 PSA 水平、分化程度、淋巴结转移、骨转移、TNM 分期有关, 提示 AGR2 参与了 PCa 进展。结果显示, 高血清 AGR2 水平组总生存率明显低于低血清 AGR2 水平组, 且 AGR2 为 PCa 患者预后风险因素 ($P < 0.05$), 说明 AGR2 与 PCa 患者生存情况密切相关, 随着其水平提升, 预后越差, 分析是 AGR2 能通过与血管内皮生长因子 A (vascular endothelial growth factor A, VEGFA) 的相互作用, 激活 VEGF/VEGFR2 信号, 促进 PCa 细胞血管生成和侵袭^[15]; 并通过提高 P65 稳态水平, 激活核因子 κ B (nuclear factor kappa-B, NF- κ B), 促进 PCa 细胞皮间质转化, 促进 PCa 转移^[16]。

PGK1 是一种胞内蛋白, 能催化 1, 3-DPG 转变为 3-DPG, 产生一个分子的腺苷三磷酸 (Adenosine triphosphate, ATP), 其表达受氧张力调控, 表达增加则反映肿瘤更强厌氧生长习性和更快增长^[17]。Fiorillo 等^[18] 研究显示, 人卵巢癌细胞 PGK1 高表达, 可导致其对紫杉醇明显抵抗。有研究显示, PGK1 可影响肝癌 p300/OBP 协同因子表达, 促进肝癌细胞增殖进而促进其发生和发展^[19]。结肠癌中, 转移患者组织中 PGK1 表达明显高于无转移患者^[20]。研究表明, PCa 组织中 PGK1 表达明显提升, 可诱导骨细胞分化, 对破骨细胞形成进行抑制, 导致骨转移^[21]。上述研究说明, PGK1 表达不仅与肿瘤发生和发展有关, 还与其骨转移和肿瘤耐药性有关。本研究结果显示, PCa 组血清 PGK1 水平明显高于 BPH 组、对照组, 术后 PCa 组血清 AGR2 水平明显降低 ($P < 0.05$); BPH 组与对照组血清 PGK1 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明 PGK1 水平与 PCa 恶性程度和术后疗效有关。结果显示, 血清 PGK1 水平与 PSA 水平、淋巴结转移、侵袭、骨转移、TNM 分期有关, 说

明 PGK1 参与了 PCa 进展。结果显示, 高血清 PGK1 水平组总生存率明显低于低血清 PGK1 水平组, 且 PGK1 为 PCa 患者预后风险因素 ($P < 0.05$), 说明 PGK1 与 PCa 患者生存情况密切相关, 随着其水平提升, 预后越差, 分析是 PGK1 可通过刺激 CXC 趋化因子配体 12 (CXC chemokine ligand 12, CXCL12)-CXCR4 信号通路, 促进基质金属蛋白酶-2 和 MMP-3 表达, 参与肿瘤血管生成, 并诱导 PCa 侵袭和迁移^[22]。

MRP8/14 是 Moore 于 1965 年在牛大脑组织中提取出的一种蛋白复合物, 是一类低分子酸性蛋白质, 分子量 9~14 KD, 又被称为 S100A8/9, 具备类似氨基酸结构域, 在羧基端和氨基端均含有疏水区, 结合钙离子后, 能改变其 MRP8/14 蛋白构象, 暴露与靶蛋白结合位点, 结合靶蛋白后发挥其相应生物学作用^[23]。生理情况下, MRP8/14 并没有炎症活性, 但在脂多糖等刺激的诱导下, 可产生炎症活性, 目前研究表明, 细胞内 MRP8/14 参与了细胞迁移、增殖、凋亡和调节钙离子稳定、细胞骨架重塑、蛋白质磷酸化、对中性粒细胞 NADPH 氧化酶、花生四烯酸代谢等调控^[24]。随着研究的进展, 发现 MRP8/14 不仅与炎症有关, 还与肿瘤发生和发展有关。Li 等^[25] 研究发现, 直肠癌组织中 MRP8/14 表达明显上升, 且多聚集于生长旺盛区域, 因此认为 MRP8/14 可能与直肠癌侵袭有关。Podgórska 等^[26] 研究发现, 皮肤癌增生、乳头状瘤、鳞癌发生所有阶段, MRP8/14 均处于高表达状态, 提示 MRP8/14 与肿瘤发生和发展有关。Minner 等^[27] 研究发现, PCa 患者血清 MRP8/14 表达明显提升, 与肿瘤分期和 PSA 密切相关。本研究结果显示, PCa 组血清 MRP8/14 水平明显高于 BPH 组、对照组, 术后 PCa 组血清 AGR2 水平明显降低 ($P < 0.05$); BPH 组与对照组血清 MRP8/14 水平比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 说明 MRP8/14 水平与 PCa 恶性程度和术后疗效有关。结果显示, 血清 MRP8/14 水平与 PSA 水平、淋巴结转移、骨转移、TNM 分期有关, 说明 MRP8/14 参与了 PCa 进展。结果显示, 高血清 MRP8/14 水平组总生存率明显低于低血清 MRP8/14 水平组, 且 MRP8/14 为 PCa 患者预后风险因素 ($P < 0.05$), 说明 MRP8/14 与 PCa 患者生存情况密切相关, 随着其水平提升, 预后越差, 分析是 MRP8/14 可提升细胞外调节激酶 1/2、c-Jun 氨基末端激酶、p38 丝裂原活化蛋白激酶活性, 增加细胞内 NF- κ B 表达, 抑制凋亡通路, 提升肿瘤细胞增殖能力, 促进 PCa 进展^[28]。ROC 曲线显示, 血清 AGR2+PGK1+MRP8/14 水平诊断 PCa 的 AUC、敏感度、特异度、准确度高于各指标单独诊断, 说明各指标均有助于 PCa 诊断, 而联合检测能提升其诊断价值。

综上所述,血清 AGR2、PGK1、MRP8/14 水平变化与 PCa 患者术后疗效和生存情况密切相关,联合检测进而提升 PCa 诊断价值。

参考文献

- [1] 顾成元,秦晓健,黄永墙,等.我国部分省市前列腺癌精准筛查初步结果分析[J].中华医学杂志,2019,99(42):3292-3297.
- [2] 汪鑫,蔡凯,王梁,等.前列腺癌骨转移的预测因素分析[J].中国医科大学学报,2018,47(11):1025-1028.
- [3] 魏筠妮,张春玉,傅松滨.分泌蛋白 AGR2 在肿瘤中的研究进展[J].国际遗传学杂志,2019,41(2):130-135.
- [4] 林莉,江庆萍,林丹,等.子宫内膜癌组织中 PGK1 的表达及其与预后的关系[J].南方医科大学学报,2018,38(4):471-476.
- [5] 李影,刘红宁,邓晓霞,等.恶性肿瘤有氧糖酵解关键酶研究进展[J].江西中医药,2019,50(1):73-77.
- [6] Šumová B, Cerezo LA, Szczuková L, et al. Circulating S100 proteins effectively discriminate SLE patients from healthy controls: a cross-sectional study [J]. *Rheumatol Int*, 2019, 39(3):469-478.
- [7] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM [J]. *Ann Surg Oncol*, 2010, 17(6):1471-1474.
- [8] 中华医学会泌尿外科学分会.前列腺癌诊断治疗指南 [J].继续医学教育,2007,21(6):30-39.
- [9] Zhu Q, Mangukiya HB, Mashausi DS, et al. Anterior gradient 2 is induced in cutaneous wound and promotes wound healing through its adhesion domain [J]. *FEBS J*, 2017, 284(17):2856-2869.
- [10] Lan J, Wu X, Luo L, et al. Fluorescent Ag clusters conjugated with anterior gradient-2 antigen aptamer for specific detection of cancer cells [J]. *Talanta*, 2019, 197:86-91.
- [11] Fritzsche FR, Dahl E, Dankof A, et al. Expression of AGR2 in non small cell lung cancer [J]. *Histol Histopathol*, 2007, 22(7):703-8.
- [12] Negi H, Merugu SB, Mangukiya HB, et al. Anterior Gradient-2 monoclonal antibody inhibits lung cancer growth and metastasis by upregulating p53 pathway and without exerting any toxicological effects: A pre-clinical study [J]. *Cancer Lett*, 2019, 449:125-134.
- [13] Zhang P, Xie Y, Li Z, et al. Relationship of serum anterior gradient 2 level with clinicopathologic features and prognosis of patients with prostate cancer [J]. *Cancer Res*, 2017, 29(9):598-601.
- [14] 徐小虎,丁玉芹,邵兆琴,等. MRI 联合 PSA 在前列腺癌诊断和治疗效果评估中的应用 [J].实用癌症杂志,2018,33(12):2062-2064.
- [15] Guo H, Zhu Q, Yu X, et al. Tumor-secreted anterior gradient-2 binds to VEGF and FGF2 and enhances their activities by promoting their homodimerization [J]. *Oncogene*, 2017, 36(36):5098-5109.
- [16] Maurel M, Obacz J, Avril T, et al. Control of anterior Gradient 2 (AGR2) dimerization links endoplasmic reticulum proteostasis to inflammation [J]. *EMBO Mol Med*, 2019, 11(6):e10120.
- [17] Fu Q, Yu Z. Phosphoglycerate kinase 1 (PGK1) in cancer: A promising target for diagnosis and therapy [J]. *Life Sci*, 2020, 256:117863.
- [18] Fiorillo A, Petrosino M, Ilari A, et al. The phosphoglycerate kinase 1 variants found in carcinoma cells display different catalytic activity and conformational stability compared to the native enzyme [J]. *PLoS One*, 2018, 13(7):e0199191.
- [19] 张岚,王英聪,谢晓莺,等.磷酸甘油酸激酶 1 对肝癌细胞侵袭转移及肝癌预后的影响 [J].中华肝脏病杂志,2017,25(6):446-451.
- [20] Jin C, Zhu X, Wu H, et al. Perturbation of phosphoglycerate kinase 1 (PGK1) only marginally affects glycolysis in cancer cells [J]. *J Biol Chem*, 2020, 295(19):6425-6446.
- [21] 束方鹏.磷酸甘油酸变位酶 1 在前列腺癌进展中的功能及通过外泌体促进肿瘤细胞迁移的机制研究 [D].广东:南方医科大学,2018.
- [22] Shao F, Yang X, Wang W, et al. Associations of PGK1 promoter hypomethylation and PGK1-mediated PDHK1 phosphorylation with cancer stage and prognosis: a TCGA pan-cancer analysis [J]. *Cancer Commun(Lond)*, 2019;39(1):54.
- [23] Diklić M, Mitrović-Ajtić O, Subotički T, et al. IL6 inhibition of inflammatory S100A8/9 proteins is NF-κB mediated in essential thrombocythemia [J]. *Cell Biochem Funct*, 2020, 38(4):362-372.
- [24] Kovačić M, Mitrović-Ajtić O, Beleslin-Čokić B, et al. TLR4 and RAGE conversely mediate pro-inflammatory S100A8/9-mediated inhibition of proliferation-linked signaling in myeloproliferative neoplasms [J]. *Cell Oncol(Dordr)*, 2018, 41(5):541-553.
- [25] Li S, Xu F, Wang L, et al. Abstract 4723: Improving prognosis or promoting progression? Double sword of S100A8 in colorectal cancer [J]. *Cancer Research*, 2017, 77(13 Supplement):4723-4723.
- [26] Podgórska M, Ołdak M, Marthaler A, et al. Chronic Inflammatory Microenvironment in Epidermodysplasia Verruciformis Skin Lesions: Role of the Synergism Between HPV8 E2 and C/EBPβ to Induce Pro-Inflammatory S100A8/A9 Proteins [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:392.
- [27] Minner S, Hager D, Steurer S, et al. Down-Regulation of S100A8 is an Independent Predictor of PSA Recurrence in Prostate Cancer Treated by Radical Prostatectomy [J]. *Neoplasia*, 2019, 21(9):872-881.
- [28] Podgórska M, Ołdak M, Marthaler A, et al. Chronic Inflammatory Microenvironment in Epidermodysplasia Verruciformis Skin Lesions: Role of the Synergism Between HPV8 E2 and C/EBPβ to Induce Pro-Inflammatory S100A8/A9 Proteins [J]. *Front Microbiol*, 2018, 9:392.