

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2025.16.012
文章编号: 1005-8982 (2025) 16-0073-07

临床研究·论著

E3泛素连接酶HECW1及结构域结合蛋白1 在前列腺癌中的表达及其临床意义*

孙建鸣, 丁俊, 刘俊强, 梁峰, 张琪

(中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院 泌尿外科, 江苏 无锡 214005)

摘要: **目的** 分析E3泛素连接酶HECW1及CUB结构域蛋白1(CDCP1)在前列腺癌中的表达及与无进展生存期(PFS)的关系。**方法** 回顾性分析2020年11月—2024年10月中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院收治的86例前列腺癌患者的临床资料。实时荧光定量聚合酶链反应和Western blotting检测癌组织与癌旁组织HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白的表达,比较不同临床病理特征患者癌组织HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白相对表达量;随访至2024年10月,记录患者的PFS,分析前列腺癌患者PFS的影响因素及HECW1、CDCP1对PFS的预测价值。**结果** 癌组织HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白相对表达量均高于癌旁组织($P<0.05$)。不同年龄、白蛋白/碱性磷酸酶比值(AAPR)患者癌组织HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白相对表达量比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。前列腺特异抗原(PSA)4~10和 $>10\mu\text{g/L}$ 患者癌组织HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白相对表达量均高于PSA $<4\mu\text{g/L}$ 患者($P<0.05$),PSA $>10\mu\text{g/L}$ 患者癌组织HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白相对表达量均高于PSA4~10 $\mu\text{g/L}$ 患者($P<0.05$)。Gleason评分为7和 >7 分患者癌组织HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白相对表达量均高于Gleason评分 <7 分患者($P<0.05$),Gleason评分 >7 分患者癌组织HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白相对表达量均高于Gleason评分7分患者($P<0.05$)。TNM分期Ⅲ、Ⅳ期、有淋巴结转移、有骨转移患者癌组织HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白相对表达量较高($P<0.05$)。截至2024年10月,86例患者的中位PFS为26个月(95%CI: 24.613, 27.387)。多因素一般Logistic回归分析结果显示:癌组织HECW1 mRNA表达高[OR=7.441(95%CI: 2.543, 21.770)],HECW1蛋白表达高[OR=5.355(95%CI: 1.830, 15.667)],CDCP1 mRNA表达高[OR=4.477(95%CI: 1.530, 13.099)],CDCP1蛋白表达高[OR=3.374(95%CI: 1.153, 9.870)]均为前列腺癌患者PFS的危险因素($P<0.05$)。受试者工作特征曲线结果显示,癌组织HECW1 mRNA和蛋白、CDCP1 mRNA和蛋白预测前列腺癌患者PFS的曲线下面积分别为0.846、0.824、0.857、0.805,敏感性分别为85.8%、83.4%、90.0%、88.6%,特异性分别为87.1%、89.3%、80.6%、84.5%,4项联合的AUC为0.964,敏感性为98.4%,特异性为71.0%。**结论** 前列腺癌患者HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白表达升高与PSA水平、Gleason评分、TNM分期、淋巴结及骨转移有关,且其表达水平越高,PFS越短。

关键词: 前列腺癌; E3泛素连接酶; HECW1; CUB结构域蛋白1; 无进展生存时间

中图分类号: R737.25

文献标识码: A

Expression levels and clinical significance of E3 ubiquitin ligase HECW1 and CUB domain-containing protein 1 in prostate cancer*

Sun Jian-ming, Ding Jun, Liu Jun-qiang, Liang Feng, Zhang Qi

(Department of Urology, The 904th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Wuxi, Jiangsu 214005, China)

收稿日期: 2025-04-08

* 基金项目: 江苏省自然科学基金面上项目(No: BK20221220); 无锡市卫生健康委科技成果与适宜技术推广项目(No: T202451)

[通信作者] 张琪, E-mail: 18051956658@163.com; Tel: 18921157662

Abstract: Objective To analyze the expression levels of E3 ubiquitin ligase HECW1 and CUB domain-containing protein 1 (CDCP1) in prostate cancer and their relationship with progression-free survival (PFS). **Methods** The clinical data of 86 patients with prostate cancer admitted to the 904th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the Chinese People's Liberation Army during November 2020 to October 2024 were retrospectively analyzed. The relative mRNA and protein expression levels of HECW1 and CDCP1 in cancer and adjacent tissues were measured using quantitative real-time polymerase chain reaction and Western blotting, respectively. The relative mRNA and protein expression levels of HECW1 and CDCP1 in cancer tissues were compared between patients with different clinicopathological characteristics. Patients were followed up until October 2024, and PFS was recorded. Factors influencing PFS in prostate cancer patients were analyzed, and the predictive value of HECW1 and CDCP1 for PFS was assessed. **Results** The relative mRNA and protein expression levels of HECW1 and CDCP1 in cancer tissues were significantly higher than those in adjacent tissues ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the relative mRNA and protein expression levels of HECW1 and CDCP1 in tumor tissues among patients of different ages or AAPR groups ($P > 0.05$). However, patients with PSA levels of 4-10 $\mu\text{g/L}$ and $> 10 \mu\text{g/L}$ had significantly higher relative mRNA and protein expression levels of HECW1 and CDCP1 in tumor tissues compared to those with PSA $< 4 \mu\text{g/L}$ ($P < 0.05$), and their expression levels in the $>10 \mu\text{g/L}$ group were significantly higher than those in the 4-10 $\mu\text{g/L}$ group ($P < 0.05$). Patients with Gleason scores of 7 and > 7 had significantly higher HECW1 and CDCP1 mRNA and protein expression than those with Gleason scores < 7 ($P < 0.05$), and expression was higher in the >7 group than in the 7 group ($P < 0.05$). Higher expression levels of HECW1 and CDCP1 were also observed in patients with TNM stage III/IV, lymph node metastasis, or bone metastasis ($P < 0.05$). As of October 2024, the median PFS among the 86 patients was 26 months (95% CI: 24.613, 27.387). Multivariable Logistic regression analysis demonstrated that high mRNA expression of HECW1 [$\hat{\text{OR}} = 7.441$ (95% CI: 2.543, 21.770)], high protein expression of HECW1 [$\hat{\text{OR}} = 5.355$ (95% CI: 1.830, 15.667)], high mRNA expression of CDCP1 [$\hat{\text{OR}} = 4.477$ (95% CI: 1.530, 13.099)] and high protein expression of CDCP1 [$\hat{\text{OR}} = 3.374$ (95% CI: 1.153, 9.870)] in cancer tissues were risk factors for PFS in patients with prostate cancer ($P < 0.05$). The ROC curve analysis revealed that the areas under the curves (AUCs) of the mRNA and protein expression levels of HECW1 and CDCP1 in cancer tissues for predicting PFS of prostate cancer patients were 0.846, 0.824, 0.857, and 0.805, with sensitivities of 85.8%, 83.4%, 90.0%, and 88.6%, and specificities of 87.1%, 89.3%, 80.6%, and 84.5%. The combination of the four yielded an AUC of 0.964, with the sensitivity being 98.4% and the specificity being 71.0%. **Conclusion** The increased mRNA and protein expressions of HECW1 and CDCP1 in patients with prostate cancer are related to PSA levels, Gleason scores, TNM stage, and lymph node and bone metastases. Moreover, their higher expression levels are associated with shorter PFS.

Keywords: prostate cancer; E3 ubiquitin ligase; HECW1; CUB domain-containing protein 1; progression-free survival

E3 泛素连接酶主要负责特异性的识别蛋白底物和泛素连接，目前发现有 600 多种 E3 泛素连接酶，可降解数千种蛋白，调节特定靶蛋白的含量^[1]。根据结构的特点，E3 泛素连接酶可分为 RING 锌指结构域类和 E6AP 羧基末端同源 (homologous to the E6AP carboxyl terminus, HECT) 结构域类，而 HECW1 是 HECT 类泛素连接酶 Nedd4 家族 9 个成员中了解最少的分子，其泛素化底物和生理功能尚未完全明确^[2-3]。有报道表明，在表达野生型 p53 的癌细胞中，HECW1 可与 p53 蛋白结合诱导肿瘤细胞凋亡^[4-5]。CUB 结构域蛋白 1 (CUB domain-containing protein 1, CDCP1) 是一种细胞表面糖蛋白，可与细胞内多种蛋白发生相互作用^[6-7]，

在肺癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤中过表达^[8-9]。但鲜少有研究分析 HECW1、CDCP1 在前列腺癌中的表达，故本研究检测 HECW1、CDCP1 的表达变化，探讨其临床意义，为前列腺癌的诊疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析 2020 年 11 月—2024 年 10 月中国人民解放军联勤保障部队第九〇四医院收治的 86 例前列腺癌患者的临床资料。纳入标准：①经手术或穿刺活检，病理确诊为原发性前列腺癌；②行 HECW1、CDCP1 表达检测；③无严重心脑血管疾

病; ④术前未接受过放疗、激素及内分泌治疗; ⑤年龄 45 ~ 85 岁; ⑥临床病理及随访资料完整。排除标准: ①合并其他肿瘤; ②合并严重肝、肾功能不全; ③合并糖尿病等慢性消耗性疾病或免疫性疾病; ④合并急慢性炎症; ⑤病理标本因保存或其他原因无法应用; ⑥对内分泌治疗药物过敏, 如黄体生成素释放激素; ⑦近 3 个月使用激素、化疗或其他影响 HECW1、CDCP1 表达的药物。本研究经医院医学伦理委员会审批通过(No:20250111)。

1.2 方法

1.2.1 HECW1、CDCP1 表达测定 组织样本取肿瘤中心非坏死部位及正常前列腺组织, 记录为癌组织样本和癌旁组织样本, 均放置于 -80 °C 冰箱中保存。组织样本分为两部分, 一部分组织样本运用实时荧光定量 PCR 仪 (美国赛默飞世尔科技公司, Applied Biosystems) 行实时荧光定量聚合酶链反应 (quantitative real-time polymerase chain reaction, qRT-PCR), 置于 1.5 mL EP 管中, 加入 TRAzol 裂解液 (广州东盛生物科技有限公司), 15 000 r/min 离心 15 min, 获得 RNA 沉淀 1 ~ 2 μ g, 稀释后用分光光度计 (北京北分瑞利分析仪器有限公司, VIS-723N) 在 260 和 280 nm 波长处检测其吸光度值, 然后行 qRT-PCR, 按照逆转录试剂盒 (南京诺唯赞生物科技股份有限公司) 说明书操作获得互补 cDNA, 加入 HECW1 引物进入 PCR 循环: 95 °C 变性 15 s, 56 ~ 60 °C 退火 30 s, 72 °C 延伸 30 s, 共循环 40 次。以 GAPDH 为内参, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 HECW1 和 CDCP1 mRNA 相对表达量。引物序列见表 1。

表 1 qRT-PCR 引物序列

基因	引物序列	长度/bp
HECW1	正向: 5'-TTCATGGAGGAGGACAG-3'	21
	反向: 5'-AGCGACCTTGAGGGAGTAA-3'	21
CDCP1	正向: 5'-CGAGCTGAACGAGGAGACT-3'	21
	反向: 5'-ACAGGCGAGGAGAGAGAGA-3'	21
GAPDH	正向: 5'-TGCACCACCAACTGCTTAG-3'	20
	反向: 5'-GGCATGGACTGTGCTCATG-3'	20

另一部分组织样本行 Western blotting 检测: 经研磨、裂解后提取蛋白, 经孵育后 15 000 r/min 离心 30 min, 收集上清液, 得到总蛋白, 根据 SDS-

PAGE 凝胶电泳 (上海咏科生物科技有限公司) 分离蛋白质, 并将其转移到聚偏二氟乙烯膜上, 封闭后使用针对 HECW1、CDCP1 的特异性一抗, 结合二抗进行显影, 并采用 Image J 14.0 图像处理软件进行条带蛋白的定量分析, 以 β -actin 为内参, 用目标平均灰度值/内参平均灰度值的比值表示蛋白相对表达量。

1.2.2 基线资料收集 包括患者年龄、血清前列腺特异抗原 (prostate specific antigen, PSA)、白蛋白 (Albumin, ALB)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP), 计算白蛋白/碱性磷酸酶比值 (albumin-to-alkaline phosphatase ratio, AAPR) = ALB/ALP; 前列腺癌组织学分级 (Gleason) 评分、TNM 分期、淋巴结转移 (MRI 或正电子发射断层扫描)、骨转移情况。

1.2.3 随访 所有患者行前列腺癌根治术, 术后给予注射用醋酸亮丙瑞林缓释微球 (北京博恩特药业有限公司, 国药准字 H20093809, 规格: 3.75 mg) 1 支/次, 上臂皮下注射, 4 周 1 次; 比卡鲁胺片 (上海朝晖药业有限公司, 国药准字 H20064085, 规格: 50 mg) 1 片/次, 1 次/d。每 4 周返院复查, 并随访患者的生存状态, 截至 2024 年 10 月或进展为去势抵抗性前列腺癌 (castrate-resistant prostate cancer, CRPC)。CRPC 的诊断标准参照《中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南: 2019 版》^[10], 统计患者的无进展生存期 (progression-free survival, PFS)。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用方差分析或 *t* 检验。Kaplan-Meier 法绘制生存曲线。影响因素分析用多因素一般 Logistic 回归模型。绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 前列腺癌患者的基线资料

86 例前列腺癌患者中, 年龄 ≤ 65 岁和 > 65 岁分别有 53 和 33 例; PSA < 4 、4 ~ 10 和 > 10 μ g/L 分别有 17、26 和 43 例; AAPR < 0.48 和 ≥ 0.48 分别有 46 和 40 例; Gleason 评分 < 7 、7 和 > 7 分分别有 20、27 和

39 例；TNM 分期 III、IV 期和 I、II 期分别有 24 和 62 例；有无淋巴结转移分别有 55 和 31 例；有无骨转移分别有 52 和 34 例。

2.2 癌组织与癌旁组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较

癌组织与癌旁组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较，经 *t* 检验，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；癌组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量均高于癌旁组织。见表 2。

表 2 癌组织与癌旁组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较 ($n=86, \bar{x} \pm s$)

组别	HECW1		CDCP1	
	mRMA	蛋白	mRMA	蛋白
癌组织	4.68 ± 0.75	1.58 ± 0.43	13.57 ± 2.25	11.52 ± 2.16
癌旁组织	1.42 ± 0.34	0.63 ± 0.21	2.16 ± 0.53	1.32 ± 0.41
<i>t</i> 值	36.713	18.410	45.775	43.024
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 不同病理特征患者癌组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较

不同年龄、AAPR 患者癌组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较，经 *t* 检验，差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。不同 PSA、Gleason 评分、TNM 分期、淋巴结转移患者癌组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较，经 *t* 或方差分析，差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)；进一步两两比较结果：PSA 4~10 和 >10 μg/L 患者的表达均高于 PSA <4 μg/L 患者 ($P < 0.05$)，PSA >10 μg/L 患者的表达高于 PSA 4~10 μg/L 患者 ($P < 0.05$)；Gleason 评分为 7 和 >7 分患者的表达均高于 Gleason 评分 <7 分患者 ($P < 0.05$)，Gleason 评分 >7 分患者的表达高于 Gleason 评分 7 分患者 ($P < 0.05$)；TNM 分期中 III、IV 期患者的表达高于 I、II 期患者 ($P < 0.05$)；有淋巴结转移患者的表达高于无淋巴结转移患者 ($P < 0.05$)；有骨转移患者的表达高于无骨转移患者 ($P < 0.05$)。见表 3~9。

2.4 生存曲线

截至 2024 年 10 月，86 例患者的中位 PFS 为 26 个月 (95% CI: 24.613, 27.387)。见图 1。

2.5 前列腺癌患者 PFS 的影响因素

以前列腺癌患者的中位 PFS 为因变量 (高于=0, 低于=1)，癌组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白

表 3 不同年龄患者癌组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

年龄	<i>n</i>	HECW1		CDCP1	
		mRMA	蛋白	mRMA	蛋白
≤65 岁	53	4.45 ± 0.62	1.49 ± 0.27	13.29 ± 2.18	11.37 ± 2.04
>65 岁	33	4.71 ± 0.83	1.60 ± 0.34	13.67 ± 2.37	11.86 ± 2.67
<i>t</i> 值		1.658	1.661	0.760	0.961
<i>P</i> 值		0.101	0.100	0.449	0.340

表 4 不同 PSA 患者癌组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

PSA	<i>n</i>	HECW1		CDCP1	
		mRMA	蛋白	mRMA	蛋白
<4 μg/L	17	3.16 ± 0.42	1.35 ± 0.34	11.59 ± 2.10	10.37 ± 2.18
4~10 μg/L	26	4.34 ± 0.57	1.59 ± 0.37	12.73 ± 2.64	11.56 ± 2.23
>10 μg/L	43	4.97 ± 0.76	1.81 ± 0.43	13.95 ± 2.72	12.62 ± 2.41
<i>F</i> 值		47.346	8.670	5.481	6.064
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.006	0.004

表 5 不同 AAPR 患者癌组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

AAPR	<i>n</i>	HECW1		CDCP1	
		mRMA	蛋白	mRMA	蛋白
<0.48	46	4.34 ± 0.62	1.42 ± 0.39	13.15 ± 2.62	11.09 ± 2.12
≥0.48	40	4.57 ± 0.57	1.59 ± 0.52	13.86 ± 2.54	11.86 ± 2.31
<i>t</i> 值		1.781	1.728	1.271	1.611
<i>P</i> 值		0.079	0.088	0.207	0.111

表 6 不同 Gleason 评分患者 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

Gleason 评分	<i>n</i>	HECW1		CDCP1	
		mRMA	蛋白	mRMA	蛋白
<7 分	20	3.25 ± 0.43	1.41 ± 0.36	12.13 ± 2.34	10.52 ± 2.31
7 分	27	4.52 ± 0.46	1.53 ± 0.41	13.49 ± 2.67	11.63 ± 2.42
>7 分	39	4.89 ± 0.52	1.72 ± 0.53	14.32 ± 2.86	12.57 ± 2.73
<i>F</i> 值		77.875	3.328	4.394	4.381
<i>P</i> 值		0.000	0.041	0.015	0.016

表 7 不同 TNM 分期患者癌组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

TNM 分期	<i>n</i>	HECW1		CDCP1	
		mRMA	蛋白	mRMA	蛋白
I、II 期	24	2.16 ± 0.42	0.75 ± 0.21	8.65 ± 2.13	7.32 ± 2.06
III、IV 期	62	5.67 ± 1.68	2.16 ± 0.58	15.74 ± 3.54	14.56 ± 3.42
<i>t</i> 值		10.080	11.584	9.170	9.692
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 8 不同淋巴结转移患者癌组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

淋巴结转移	n	HECW1		CDCP1	
		mRMA	蛋白	mRMA	蛋白
有	55	5.49 ± 1.24	2.31 ± 0.35	16.95 ± 3.68	15.64 ± 3.24
无	31	3.65 ± 0.86	0.96 ± 0.21	9.52 ± 2.08	8.67 ± 2.11
t 值		7.320	19.554	10.333	10.747
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表 9 不同骨转移患者癌组织 HECW1、CDCP1 的 mRMA 和蛋白相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

骨转移	n	HECW1		CDCP1	
		mRMA	蛋白	mRMA	蛋白
有	52	4.76 ± 1.13	1.66 ± 0.62	15.56 ± 2.64	12.37 ± 2.42
无	34	4.34 ± 0.86	1.43 ± 0.51	12.63 ± 2.31	10.69 ± 2.16
t 值		1.845	1.800	5.281	3.281
P 值		0.049	0.045	0.000	0.002

相对表达量 (实测值) 为自变量, 进行多因素一般 Logistic 回归分析, 结果显示: HECW1 mRMA 高表达

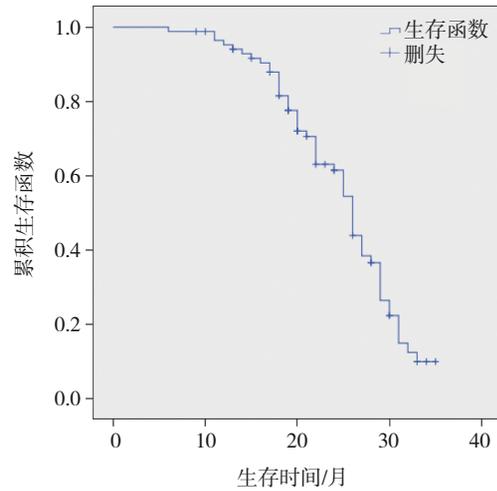


图 1 生存曲线

[$\hat{OR}=7.441$ (95% CI: 2.543, 21.770)]、HECW1 蛋白高表达 [$\hat{OR}=5.355$ (95% CI: 1.830, 15.667)]、CDCP1 mRMA 高表达 [$\hat{OR}=4.477$ (95% CI: 1.530, 13.099)]、CDCP1 蛋白高表达 [$\hat{OR}=3.374$ (95% CI: 1.153, 9.870)] 均为前列腺癌患者 PFS 的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 10。

表 10 前列腺癌患者 PFS 的多因素一般 Logistic 回归分析参数

自变量	b	S _b	Wald χ^2 值	P 值	\hat{OR} 值	95% CI	
						下限	上限
HECW1 mRMA	2.007	0.459	19.119	0.000	7.441	2.543	21.770
HECW1 蛋白	1.678	0.375	20.023	0.000	5.355	1.830	15.667
CDCP1 mRMA	1.499	0.512	8.572	0.000	4.477	1.530	13.099
CDCP1 蛋白	1.216	0.428	8.072	0.000	3.374	1.153	9.870

2.6 HECW1、CDCP1 对前列腺癌患者 PFS 的预测价值

癌组织 HECW1 mRMA 和蛋白、CDCP1 mRMA 和蛋白预测前列腺癌患者 PFS 的 AUC 分别为 0.846、0.824、0.857、0.805, 敏感性分别为 85.8%、

83.4%、90.0%、88.6%, 特异性分别为 87.1%、89.3%、80.6%、84.5%, 4 项联合的 AUC 为 0.964, 敏感性为 98.4%, 特异性为 71.0%, 4 项联合的曲线下面积 (area under the curve, AUC)、敏感性无重合。见表 11 和图 2。

表 11 HECW1、CDCP1 对前列腺癌患者 PFS 的预测效能

指标	AUC	95% CI		敏感性/%	95% CI		特异性/%	95% CI	
		下限	上限		下限	上限		下限	上限
HECW1 mRMA	0.846	0.754	0.935	85.8	0.763	0.932	87.1	0.785	0.953
HECW1 蛋白	0.824	0.731	0.912	83.4	0.742	0.920	89.3	0.802	0.974
CDCP1 mRMA	0.857	0.779	0.932	90.0	0.862	0.931	80.6	0.726	0.874
CDCP1 蛋白	0.805	0.721	0.897	88.6	0.894	0.924	84.5	0.754	0.915
4 项联合	0.964	0.937	0.997	98.4	0.934	1.000	71.0	0.634	0.825

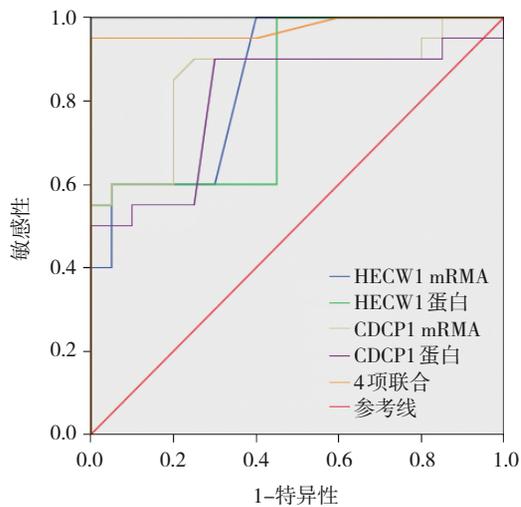


图2 癌组织HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白预测前列腺癌患者PFS的ROC曲线

3 讨论

前列腺癌的病理机制较为复杂，且对治疗的反应有很大的个体差异，虽然早期具有较高的治愈率，但对于晚期前列腺癌的治疗仍然存在挑战，因此探索其分子机制，寻找可能的生物标志物和治疗靶点成为重要的研究方向，其中泛素化修饰在癌症的调控中发挥了关键作用^[11-12]。

HECW1是E3泛素连接酶家族的成员，可通过在目标蛋白上添加泛素分子，标记其进行降解或调节其活性，进而在癌症中调节细胞增殖、抑制凋亡，促进癌细胞的侵袭能力^[13-14]。本研究中，与癌旁组织相比，癌组织HECW1的mRNA和蛋白相对表达量均明显升高，且PSA水平、Gleason评分及TNM分期越高，有淋巴结转移者的HECW1表达越高，表明其在前列腺癌中的表达呈升高趋势，且表达水平与PSA水平、Gleason评分、TNM分期、淋巴结转移有关。以上结果表明HECW1可能影响前列腺癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力，可作为一个潜在的生物标志物。而CDCP1是一种跨膜蛋白，具有CUB结构域，参与细胞间的信号转导、细胞黏附、细胞迁移等过程^[15-16]。在多种癌症中，CDCP1的高表达与癌细胞的侵袭、转移和不良预后相关^[17-19]。在本研究中，癌组织CDCP1的mRNA和蛋白表达呈升高趋势，且PSA水平、Gleason评分及TNM分期越高，有淋巴结转移及骨转移者的CDCP1表达越高，表明其在前列腺癌中的表达呈升高趋势，且表达水平与PSA水平、Gleason评分、

TNM分期、淋巴结转移及骨转移有关，这一结果提示CDCP1可能与前列腺癌侵袭和转移增强有关，也可作为一个潜在的生物标志物。

中位PFS对于评估前列腺癌患者的治疗效果至关重要，可作为预后评价的重要指标。本研究中患者的中位PFS为26个月，且癌组织HECW1、CDCP1的mRNA和蛋白表达越高，PFS越短，通过ROC曲线可得出HECW1、CDCP1 mRNA和蛋白联合检测可预测前列腺癌患者的PFS，可作为预后的预测标志物。HECW1可通过调控细胞周期、迁移、侵袭等过程参与肿瘤的转移^[20-21]。卢晨^[22]研究证实，HECW1在非小细胞肺癌患者癌组织中高表达，且高表达患者总生存期和PFS较差。HECW1有望成为评估非小细胞肺癌患者预后的标志物，其通过细胞功能实验表明HECW1可通过诱导Smad4的泛素化降解，促进非小细胞肺癌患者的细胞增殖、迁移和侵袭。而CDCP1与肿瘤细胞的迁移、侵袭和抗药性有关^[23-24]。戚晓^[25]认为CDCP1在正常肺组织中以分散的形式分布不能发挥促癌功能；但在肿瘤组织中以蛋白簇的形式分布可发挥促癌作用，且数目多、面积大、聚集程度高的那部分细胞可能更容易发生侵袭和转移，且CDCP1参与吉非替尼的耐药，并认为吉非替尼对CDCP1表达及分布的影响与细胞对吉非替尼的敏感性有关，因此CDCP1可能通过调节其蛋白簇的分布参与耐药。两者可作用于不同的生物学途径或机制，其预测作用是互补的，因此联合预测模型比单独使用某个标志物具有更高的准确性，可以帮助临床医师更好地评估患者的预后。

综上所述，HECW1、CDCP1在前列腺癌中呈高表达，两者联合可更精准地评估患者的预后。

参考文献：

- [1] TOMA-FUKAI S, SHIMIZU T. Structural diversity of ubiquitin E3 ligase[J]. *Molecules*, 2021, 26(21): 6682.
- [2] WANG C, DONG K Q, WANG Y N, et al. Integrating *HECW1* expression into the clinical indicators exhibits high accuracy in assessing the prognosis of patients with clear cell renal cell carcinoma[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1): 890.
- [3] LINK C J, MARQUES O, KNOPF J D, et al. E3 ubiquitin ligases SMURF1 and *HECW1* regulate hepcidin-induced degradation of ferroportin in HeLa cells[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2024, 1871(7): 119803.

- [4] HAOUARI S, ANDRES C R, LANZMASTER D, et al. Study of ubiquitin pathway genes in a French population with amyotrophic lateral sclerosis: focus on *HECW1* encoding the E3 ligase NEDL1[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 1268.
- [5] JIN Z X, LIU H O, XU C J. Estrogen degrades Scribble in endometrial epithelial cells through E3 ubiquitin ligase *HECW1* in the development of diffuse adenomyosis[J]. *Biol Reprod*, 2020, 102(2): 376-387.
- [6] KUMAR S, PRAJAPATI K S, GUPTA S. The multifaceted role of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein (SCUBE) in cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(18): 10577.
- [7] MOROZ A, WANG Y H, SHARIB J M, et al. Theranostic targeting of CUB domain containing protein 1 (CDCP1) in pancreatic cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2020, 26(14): 3608-3615.
- [8] 熊云刚, 成克伦, 赵露, 等. NSCLC 患者血清中 PTBP1、CDCP1 的表达及临床预后意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2023, 44(12): 1507-1511.
- [9] 史红娟, 邵婷婷, 赵华, 等. CDCP1 在肿瘤中的研究进展[J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(16): 2940-2944.
- [10] 黄健. 中国泌尿外科和男科疾病诊断治疗指南: 2019 版[M]. 北京: 科学出版社, 2020: 123-132.
- [11] 王志英, 解祥军, 蔡珂. 基于蛋白激酶 NEK9/MTA2 信号通路泛素化修饰探讨胃癌的转移机制[J]. *河北医学*, 2024, 30(7): 1087-1093.
- [12] 唐津天, 唐润娟, 薛峰, 等. TRIM2 通过泛素化修饰 PKM2 调控肝癌细胞糖酵解机制的研究[J]. *现代肿瘤医学*, 2023, 31(20): 3743-3750.
- [13] XU Z, GUO Y L, WANG L, et al. *HECW1* restrains cervical cancer cell growth by promoting DVL1 ubiquitination and downregulating the activation of Wnt/ β -catenin signaling[J]. *Exp Cell Res*, 2024, 435(2): 113949.
- [14] ZHANG G Z, QU W L, HUANG X K, et al. *HECW1*-mediated ubiquitination of HIPK2 drives metastasis in gastric cancer through the AKT signaling pathway[J]. *Lab Invest*, 2025, 105(2): 102202.
- [15] CHOPRA S, TREPKA K, SAKHAMURI S, et al. Theranostic targeting of CUB domain-containing protein 1 (CDCP1) in multiple subtypes of bladder cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(7): 1232-1242.
- [16] URABE F, KOSAKA N, YAMAMOTO Y, et al. Metastatic prostate cancer-derived extracellular vesicles facilitate osteoclastogenesis by transferring the CDCP1 protein[J]. *J Extracell Vesicles*, 2023, 12(3): e12312.
- [17] SHI J W, PENG D H, ZHANG F J, et al. The *Caenorhabditis elegans* CUB-like-domain containing protein RBT-1 functions as a receptor for *Bacillus thuringiensis* cry6Aa toxin[J]. *PLoS Pathog*, 2020, 16(5): e1008501.
- [18] 林志颖. CDCP1 促进原发性胶质母细胞瘤前神经型--间质型转化的分子机制研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2021.
- [19] LIM S A, ZHOU J, MARTINKO A J, et al. Targeting a proteolytic neoepitope on CUB domain containing protein 1 (CDCP1) for RAS-driven cancers[J]. *J Clin Invest*, 2022, 132(4): e154604.
- [20] LU C, NING G Y, SI P P, et al. E3 ubiquitin ligase HECW1 promotes the metastasis of non-small cell lung cancer cells through mediating the ubiquitination of *SMAD4*[J]. *Biochem Cell Biol*, 2021, 99(5): 675-681.
- [21] LIN Y C, GONG H L, LIU J L, et al. *HECW1* induces NCOA4-regulated ferroptosis in glioma through the ubiquitination and degradation of ZNF350[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(12): 794.
- [22] 卢晨. E3 泛素连接酶 HECW1 在非小细胞肺癌中的作用及机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2022.
- [23] KHAN T, LYONS N J, GOUGH M, et al. CUB Domain-Containing protein 1 (CDCP1) is a rational target for the development of imaging tracers and antibody-drug conjugates for cancer detection and therapy[J]. *Theranostics*, 2022, 12(16): 6915-6930.
- [24] ZHAO N, CHOPRA S, TREPKA K, et al. CUB domain-containing protein 1 (CDCP1) is a target for radioligand therapy in castration-resistant prostate cancer, including PSMA null disease[J]. *Clin Cancer Res*, 2022, 28(14): 3066-3075.
- [25] 戚晓. 利用超分辨荧光显微镜研究 CDCP1 膜蛋白在非小细胞肺癌中的分布及调控机制[D]. 长春: 吉林大学, 2023.

(童颖丹 编辑)

本文引用格式: 孙建鸣, 丁俊, 刘俊强, 等. E3 泛素连接酶 HECW1 及结构域结合蛋白 1 在前列腺癌中的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2025, 35(16): 73-79.

Cite this article as: SUN J M, DING J, LIU J Q, et al. Expression levels and clinical significance of E3 ubiquitin ligase HECW1 and CUB domain-containing protein 1 in prostate cancer[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2025, 35(16): 73-79.