

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2022.11.002

❖ 基础研究 ❖

信号转导子和转录激活子 3 与 B 细胞淋巴瘤-2 在前列腺癌中的表达及其相关性

谢柠骏, 蔡运林, 伍季, 张宗平, 李云祥

(川北医学院第二临床医学院·南充市中心医院泌尿外科, 四川南充 637000)

【摘要】目的: 探讨 B 细胞淋巴瘤-2 (Bcl-2) 基因与信号转导子和转录激活子 3 (STAT3) 在前列腺癌组织中的表达情况、相关性及其临床意义。**方法:** 选取 21 例前列腺增生和 27 例前列腺癌患者的石蜡标本及收集其临床资料, 分为前列腺增生组和前列腺癌组, 应用免疫组化、免疫荧光法检测在前列腺增生、前列腺癌组织中 STAT3 与 Bcl-2 的表达。**结果:** STAT3、Bcl-2 蛋白在前列腺癌组织的表达率均高于前列腺增生组织 (96.3% vs. 33.3%、96.3% vs. 28.6%, $P < 0.05$); 两者表达与病理分型、临床分期、Gleason 评分及血清 PSA 具有相关性 ($P < 0.05$), 与年龄不具有相关性 ($P > 0.05$)。低分化、临床分期为 III + IV 期前列腺癌患者的 Bcl-2 和 STAT3 阳性表达率均高于高分化、临床分期为 II 期的前列腺癌患者 ($P < 0.05$)。Spearman 等级相关分析显示前列腺癌组织中 STAT3 与 Bcl-2 表达呈正相关 ($r = 0.685, P < 0.05$)。**结论:** 前列腺癌患者的 Bcl-2 和 STAT3 阳性表达率均较高, 与前列腺癌的分化程度和分期相关, 二者可能存在一定的相互协同作用, Bcl-2 与 STAT3 可能通过某种方式共同调控前列腺癌的发生发展。

【关键词】 前列腺癌; STAT3; Bcl-2; 相关性

【中图分类号】 R737.25 **【文献标志码】** A

Expression and correlation of STAT3 and Bcl-2 in prostate cancer

XIE Ning-jun, CAI Yun-lin, WU Ji, ZHANG Zong-ping, LI Yun-xiang

(Department of Urology, the Second Clinical College of North Sichuan Medical College, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To investigate the expression, correlation, and clinical significance of B-cell lymphoma-2 gene (Bcl-2) and signal transducer and activator of transcription (STAT3) in prostate cancer. **Methods:** Paraffin specimens and clinical data of 21 patients with benign prostatic hyperplasia and 27 patients with prostate cancer were selected and divided into prostate hyperplasia group and prostate cancer group. The expression of STAT3 and Bcl-2 in the tissues of benign prostatic hyperplasia (BPH) and prostate cancer (PCa) was detected by immunohistochemistry and immunofluorescence. **Results:** STAT3 and Bcl-2 proteins were highly expressed in prostate cancer tissues than in prostate hyperplasia tissues (96.3% vs. 33.3%, 96.3% vs. 28.6%, $P < 0.05$). The expressions were correlated with pathological staging, clinical stage, Gleason score and serum PSA ($P < 0.05$), there was no correlation with age ($P > 0.05$). Both Bcl-2 and STAT3 positive expression rates in prostate cancer patients with low differentiation and clinical stage III + IV were higher than those in prostate cancer patients with high differentiation and clinical stage II ($P < 0.05$). Spearman rank correlation analysis showed STAT3 and Bcl-2 were positively correlated in prostate cancer tissues ($r = 0.685, P < 0.05$). **Conclusion:** The positive expression of both Bcl-2 and STAT3 in prostate cancer patients is high and correlates with the degree of differentiation and stage of prostate cancer, and there may be some mutual synergistic effects between the two, and Bcl-2 and STAT3 may co-regulate the development of prostate cancer in some way.

【Key words】 Prostate cancer; STAT3; Bcl-2; Correlation

前列腺癌是一种高度恶性的男性泌尿系肿瘤, 近年来, 随着中国生活水平的改善, 该疾病呈快速上升趋势, 尤其是在发达地区^[1]。癌症发生发展与凋亡成分的失调密不可分, 而细胞凋亡依赖于不同信号通路的激活, 但此类信号通路在癌症中经常失

调^[2]。B 细胞淋巴瘤-2 (B-cell lymphoma-2 gene, Bcl-2) 家族成员具有同源性结构域, 决定细胞的促凋亡或抗凋亡功能^[3], 其表达水平与前列腺癌发病风险和临床病理特征相关, 但当前研究的结论不甚一致^[4], 具体机制仍待探索。信号转导子和转录激活

基金项目: 四川省南充市科技局资助项目 (19SXHZ0314)

作者简介: 谢柠骏 (1998 -), 男, 硕士研究生。E-mail: x719279616@163.com

通讯作者: 蔡运林。E-mail: 419993729@qq.com

子 3 (signal transducer and activator of transcription, STAT3) 对许多原发性人类上皮肿瘤和癌细胞系中有显著的促进与维持作用^[5], 目前被认为是潜在的预防、治疗肿瘤的重要靶点, 尤其是在前列腺癌中发现有持续活化的 STAT3 表达^[6]。但针对 STAT3 与前列腺癌发生进展的关系迄今未见一致的报道, STAT3 介导前列腺癌发生发展的具体作用机制尚未明确, 且前列腺癌组织中 Bcl-2 与 STAT3 表达之间是否存在相关性未见报道。因此, 本研究拟探讨 STAT3 和 Bcl-2 蛋白表达水平与前列腺癌的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 10 月 4 日至 2021 年 11 月 8 日南充市中心医院收治的男性前列腺患者 48 例, 按照病变情况不同分为前列腺癌组 ($n = 27$) 和前列腺增生组 ($n = 21$)。前列腺癌病例组中, 年龄 61 ~ 83 岁, < 75 岁 14 例, ≥ 75 岁 13 例, 平均 (73.3 ± 4.33) 岁; 前列腺增生病例组中, 年龄 58 ~ 82 岁, < 75 岁有 10 例, ≥ 75 岁有 11 例, 平均 (74 ± 5.18) 岁。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

同期搜集所有患者的血清前列腺特异性抗原 (prostate specific antigen, PSA) 水平, 共有 3 例 PSA < 10, 10 例 PSA 值 = 10 ~ 20, 14 例 PSA > 20。前列腺癌组的临床分期^[7] 根据美国癌症联合委员会肿瘤分期手册第 8 版 (AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition, 2017) 分别分为 II 期 (4 例)、III 期 (10 例)、IV 期 (13 例), 病理分级根据 Gleason 评分 < 7 分, = 7 分, > 7 分分为高分化 (4 例)、中分化 (7 例)、低分化 (16 例), 所有患者术前均未行放疗、化疗。

纳入标准: (1) 均符合前列腺取材标准^[8], 且通过病理检测确诊为前列腺癌、前列腺增生; (2) 均行前列腺根治手术且术前未进行放化疗; (3) 临床及随访资料完整。排除标准: (1) 非首次前列腺癌就诊; (2) 合并有免疫疾病、糖尿病、高血压等其他基础疾病; (3) 其他恶性肿瘤患者。

1.2 试剂

免疫组化: Bcl-2、STAT3 一抗均购自 ABclonal 公司, 所用的免疫组化检测试剂盒、二抗及 DAB 试剂盒购自北京中杉金桥生物有限公司。

免疫荧光: Bcl-2、STAT3 一抗均购自 ABclonal 公司, 正常山羊血清、DAB 试剂盒购自北京中杉金桥生物有限公司, 二抗 (FITC 标记山羊抗兔) 为 Servicebio 公司产品。

1.3 免疫组化实验步骤及计数规则

采用石蜡切片脱蜡至水, 抗原修复, 应用双氧水阻断内源性过氧化物酶, 山羊血清封闭, 再分别孵育一抗和二抗, 然后用二氨基联苯胺 (diaminobenzidine, DAB) 显色, 最后通过复染、脱水、封片。应用显微摄像系统对切片进行图像采集。每个切片随机选取 5 个 ≥ 100 个细胞的视野进行观察, 取其平均值。采用双盲法, 由两位高年资病理科医生对同一组织切片进行结果判定。评判标准参照 2019 年免疫组织化学检测技术共识: 基本无着色为阴性 (-); $\leq 10\%$ 的细胞不同强度着色为弱阳性 (+); 10% ~ 30% 的细胞呈强的棕褐色着色, 或 $\leq 70\%$ 的细胞呈现弱或中等强度的着色为阳性 (++) ; > 30% 的细胞呈强的棕褐色着色或 > 70% 的中等强度着色为强阳性 (+++)。

1.4 免疫荧光步骤

采用石蜡切片脱蜡至水, 抗原修复后分别孵育一抗和二抗、滴加 4', 6-二脒基-2-苯基吲哚 (4', 6-diamidino-2-phenylindole, DAPI)、磷酸盐缓冲液 (phosphate buffered saline, PBS) 洗 3 次、使用抗荧光衰减封片剂封片。每张切片随机采集 3 个视野, 采用 Image-J 图像分析系统测定所采集全部图像的荧光强度取平均荧光强度, 再使用 3 张图像的平均荧光强度取平均数为最终每例样本的平均荧光强度。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 组间比较使用 t 检验; 等级资料以频数表示, 组间比较使用 U 检验; 计数资料以 $[n (\%)]$ 表示, 组间比较使用 χ^2 检验; STAT3 和 Bcl-2 的相关性采用 Spearman 相关分析计算。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 STAT3 及 Bcl-2 在两组组织中的表达

免疫组织化学检测结果: STAT3 表达主要存在于胞浆与细胞核, 呈棕黄色至棕褐色。STAT3 在前列腺增生组织及前列腺癌组织中的表达阳性率分别为 33.3%、96.3%, 在前列腺增生组织中 STAT3 表达为阴性或弱阳性, 而在前列腺癌组织中表达为阳性, 随肿瘤临床分期增加, 表达强度逐渐增强, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Bcl-2 表达位于细胞质, Bcl-2 在前列腺增生组织中表达为阴性或弱阳性, 在前列腺癌组织中表达为阳性, 随肿瘤临床分期增加, 表达强度逐渐增强。Bcl-2 在前列腺增生及前列腺癌组织中阳性率分别为 28.6%、96.3%, 两组差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1、图 1 及图 2。

免疫荧光染色结果: DAPI 染细胞核为蓝色,

Bcl-2、STAT3 显出的阳性表达为绿色, STAT3 免疫荧光应用二抗 (FITC 标记山羊抗兔) 显色。STAT3 在前列腺癌组织中表达强, 荧光亮度亮, 复染后可见其分布在细胞核与间质组织。而在前列腺增生组织中 STAT3 表达较弱, 复染后见荧光亮度暗淡。STAT3 在前列腺增生组织中的荧光强度与前列腺癌组织中的荧光强度差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。Bcl-2 在前列腺癌组织中呈强表达, 绿色荧光明亮耀眼, 而在前列腺增生组织中, Bcl-2 荧光较暗。复染后, 细胞核在前列腺癌组织核周围的胞浆表达较强, 前列腺增生组织中在细胞核之间有微弱分布, 二者荧光

强度差异均有统计学意义 ($P < 0.05$)。见图 3、图 4 及表 2。

表 1 STAT3 及 Bcl-2 在前列腺增生及前列腺癌组织中的表达 [n(%)]

组别	STAT3		Bcl-2	
	阳性	阴性	阳性	阴性
前列腺增生 (n=21)	7 (33.33)	14 (66.67)	6 (28.57)	15 (71.43)
前列腺癌 (n=27)	26 (96.30)	1 (3.70)	26 (96.30)	1 (3.70)
χ^2 值	21.797		24.381	
P 值	<0.001		<0.001	

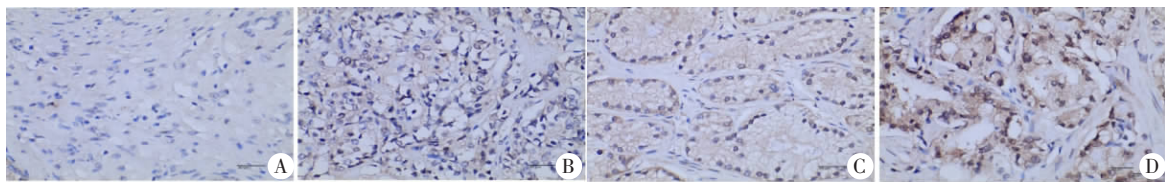


图 1 STAT3 免疫组织化学染色检测结果

A. STAT3 在前列腺增生组织中的表达 (400×); B. STAT3 在 II 期前列腺癌组织中的表达 (400×); C. STAT3 在 III 期前列腺癌组织中的表达 (400×); D. STAT3 在 IV 期前列腺癌组织中的表达 (400×)。STAT3 在前列腺增生组织 (A) 中为阴性或低表达, 在前列腺癌组织中表达为阳性, 随肿瘤分期增加, 表达强度逐渐增强 (B<C<D)。

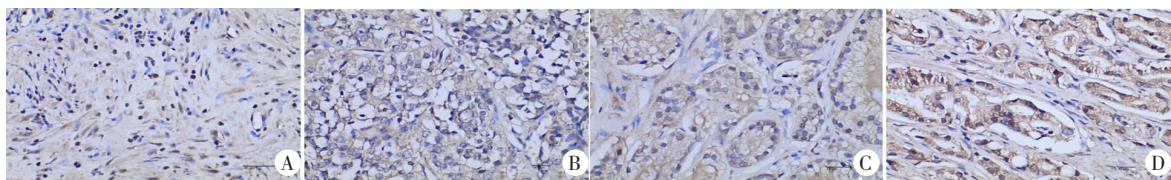


图 2 Bcl-2 免疫组织化学染色检测结果

A. Bcl-2 在前列腺增生组织中的表达 (400×); B. Bcl-2 在 II 期前列腺癌组织中的表达 (400×); C. Bcl-2 在 III 期前列腺癌组织中的表达 (400×); D. Bcl-2 在 IV 期前列腺癌组织中的表达 (400×)。Bcl-2 在前列腺增生组织 (A) 中表达阴性或低表达, 在前列腺癌组织中表达为阳性, 随肿瘤临床分期增加, 表达强度逐渐增强 (B<C<D)。

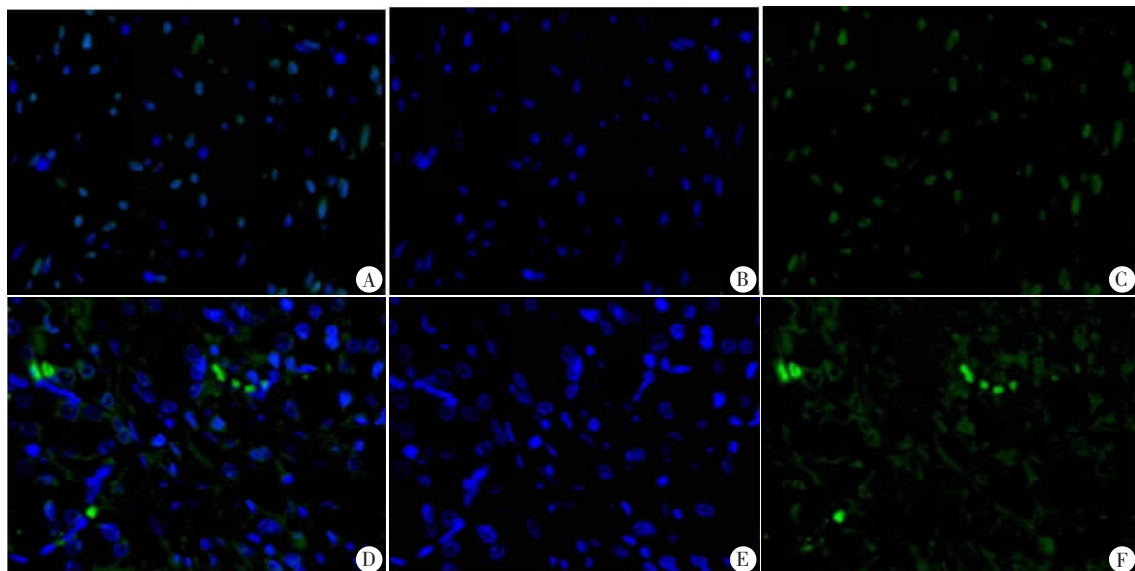


图 3 STAT3 免疫荧光检查结果

前列腺增生组: A. 合并 (40×); B. DAPI (40×); C. STAT3 (40×); 前列腺癌组: D. 合并 (40×); E. DAPI (40×); F. STAT3 (40×)。STAT3 在前列腺增生组中表达弱, 见微弱荧光 (A、C), 在前列腺癌组中表达较强, 可见明亮荧光 (D、F), 两组间荧光强度有统计学差异 ($P < 0.05$)。

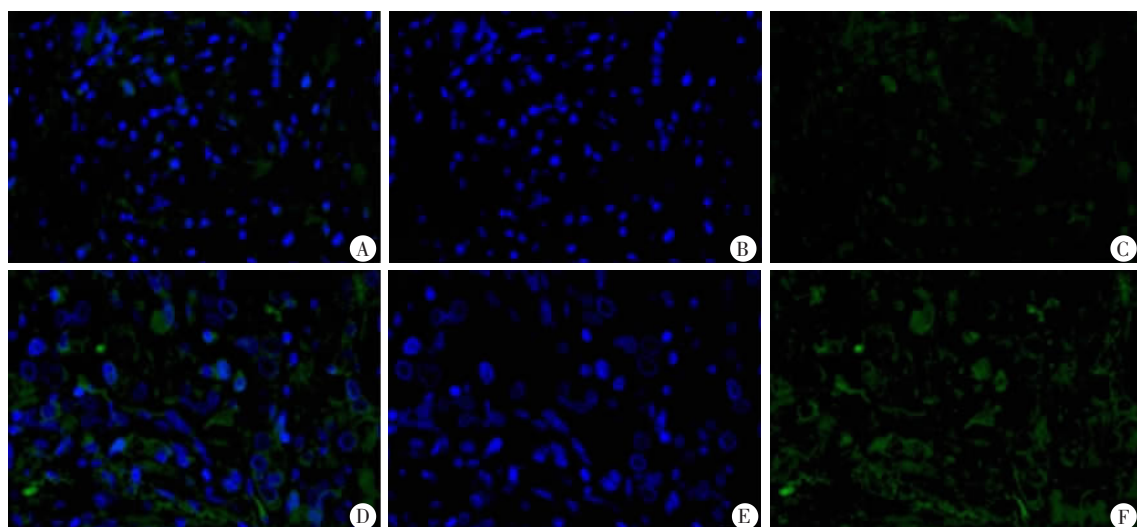


图 4 Bcl-2 免疫荧光检查结果

前列腺增生组:A. 40X;B. 40X-DAPI;C. 40X-Bcl-2;前列腺癌组:D. 40X;E. 40X-DAPI;F. 40X-Bcl-2。Bcl-2 在前列腺增生组中表达弱,见微弱荧光散在分布(A,C)在前列腺癌组中表达较强,可见大量绿色荧光表达,主要存在于胞浆(D,F),两组间荧光强度有统计学差异($P < 0.05$)。

表 2 STAT3、Bcl-2 在两组中的免疫荧光强度($\bar{x} \pm s$)

组别	荧光强度值	
	STAT3	Bcl-2
前列腺增生 ($n = 21$)	10.502 ± 2.047	12.092 ± 1.310
前列腺癌 ($n = 27$)	21.155 ± 0.258	16.917 ± 2.645

STAT3 与 Bcl-2 在前列腺癌组织中表达均与年龄无关($P > 0.05$),二者与病理分级、PSA 值、临床分期有关,差异有统计学意义($P < 0.05$),且低分化(Gleason 评分 > 7)、临床分期为 III + IV 期的前列腺癌患者的 Bcl-2 和 STAT3 阳性表达率较高($P < 0.05$),前列腺癌组织中 STAT3 与 Bcl-2 表达正相关($r = 0.685, P < 0.001$)。见表 3 及表 4。

2.2 STAT3 和 Bcl-2 表达与 PSA、前列腺癌临床病理参数关系及相关性

表 3 STAT3、Bcl-2 与临床病理参数的关系 [$n(\%)$]

参数	例数	STAT3				χ^2 值	P 值	BCL-2				χ^2 值	P 值
		-	+	++	+++			-	+	++	+++		
年龄(岁)						2.133	0.545					2.782	0.426
<75	14	1 (7.14)	2 (14.29)	5 (35.71)	6 (42.86)			1 (7.14)	3 (21.43)	6 (42.86)	4 (28.57)		
≥ 75	13	0	3 (23.08)	3 (23.08)	7 (53.85)			0	2 (15.38)	4 (30.77)	7 (53.85)		
PSA						23.12	0.001					27.7	<0.001
<10	3	1 (33.33)	1 (33.33)	1 (33.33)	0			1 (33.33)	2 (66.67)	0	0		
10~20	10	0	3 (30.00)	6 (60.00)	1 (10.00)			0	1 (10.00)	8 (80.00)	1 (10.00)		
>20	14	0	1 (7.14)	1 (7.14)	12 (85.7)			0	2 (14.29)	1 (7.14)	11 (78.6)		
病理分级						11.51	0.003					9.31	0.01
高分化	4	1 (25.00)	2 (50.00)	1 (25.00)	0			1 (25.00)	2 (50.00)	1 (25.00)	0		
中分化	7	0	1 (14.29)	3 (42.86)	3 (42.86)			0	1 (14.29)	4 (57.14)	2 (28.57)		
低分化	16	0	2 (12.50)	4 (25.00)	10 (71.43)			0	2 (12.50)	3 (18.75)	11 (68.75)		
临床分期						30.50	<0.001					30.4	<0.001
II 期	4	1 (25.00)	2 (50.00)	1 (25.00)	0			1 (25.00)	2 (50.00)	1 (25.00)	0		
III 期	10	0	2 (20.00)	7 (70.00)	1 (10.00)			0	1 (10.00)	8 (80.00)	1 (10.00)		
IV 期	13	0	1 (7.69)	0	12 (92.31)			0	2 (15.38)	0	11 (84.62)		

表 4 STAT3 与 Bcl-2 在前列腺癌组织中的相关性

BCL-2	STAT3				r 值	P 值
	-	+	++	+++		
-	1	0	0	0	0.685	<0.001
+	0	2	1	2		
++	0	3	6	0		
+++	0	0	1	11		

3 讨论

转录信号传导子与激活因子蛋白家族 (STAT) 是细胞因子信号传导和干扰素相关的抗病毒活动中的关键蛋白。其中 STAT3 主要存在于细胞胞浆, 在激活后单体聚合以二聚体, 四聚体等多聚体形式转入核内与 DNA 结合, 与相应的靶基因启动子结合而激活相应的基因转录和表达^[9-12]。正常生理状态下, STAT3 通常只会暂时地被激活, 在异常情况中如恶性肿瘤中, STAT3 可能过度表达、持续激活, 作用于多个靶点以完成多种生物学活动^[13], 如 Tolomeo 等^[14]报道 STAT3 过度激活促进了人类骨髓瘤细胞的生长。本研究中, 在前列腺癌组织中 STAT3 的表达显著高于前列腺增生组织, 且随着临床分期、病理分级、Gleason 评分、PSA 的升高, STAT3 蛋白的表达率也在逐步上升, 提示 STAT3 可能与前列腺癌的进展和分化、预后有关。

细胞凋亡主要由外在和内在凋亡途径控制, 其中内在凋亡途径主要由 Bcl-2 家族蛋白质介导, 其功能的异常已经在许多疾病中得到证实, 包括癌症、神经退行性疾病、缺血和自身免疫性疾病^[15]。既往研究^[16-18]显示, 前列腺癌组织中 Bcl-2 阳性率明显高于前列腺增生组织, 与临床、病理指标及生存率存在相关性, 提示 Bcl-2 可能参与了前列腺癌的发生发展, 与前列腺癌的鉴别和临床预后相关。本研究中, Bcl-2 在前列腺癌组织中的表达高于前列腺增生组织, 且其表达水平与临床分期、病理分型、Gleason 评分和 PSA 值正相关, 提示 Bcl-2 过表达促进前列腺癌的发生与发展。

Bcl-2 是抗凋亡家族成员, 某些过表达 Bcl-2 的细胞, 可能会积累进一步的遗传损伤, 从而推进肿瘤转化。Strasser 等^[19]指出细胞凋亡若被抑制, 会使细胞积聚, 从而阻止 DNA 受损的细胞被清除使得肿瘤发生, 增加恶性细胞对药物的抵抗力。本研究发现前列腺癌组织中 STAT3 与 Bcl-2 表达正相关, 这可能是由于 STAT3 驱动肿瘤细胞的增殖、侵袭和转移^[20], Bcl-2 抑制细胞凋亡, Bcl-2 与 STAT3 的协同作用共同促进前列腺癌的发展与分化, 这一过程可能与微小核糖核酸 (micro ribonucleic acid, miRNA) 的

缺失相关^[21]。基于癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库分析显示 miR-15a 在前列腺癌组织中表达异常, 而且在非裔美国人和高加索人以及亚洲人群之间表达有统计学差异, STAT3 以及 Bcl-2 均可能是 miR-15a-3p 的调控靶点。杨登科等^[22]研究表明 miR-15a 在前列腺癌患者血清中的表达水平明显下降, 且与肿瘤的病理分期、组织学分级有关。Bcl-2 基因 3'-非翻译区 (3'-UTR) 的核苷酸序列与 miR-15a 存在互补的结合位点, miR-15a 通过作用于 Bcl-2 mRNA 的 3'-UTR 的特定序列, 抑制蛋白的翻译过程, 进而影响细胞的凋亡^[23-24]。此外, 本研究结果显示前列腺癌患者肿瘤组织中的 Bcl-2 的表达与 PSA 表达水平、Gleason 评分、临床分期之间差异有统计学意义。提示 miR-15a 可能参与了前列腺癌的发生、发展过程, 是前列腺癌辅助诊断及治疗的潜在的指标。因此, 针对 miRNA 及其相应的靶点研究相应的抑制剂或促进剂, 提供新的诊断或治疗方案, 可能是一种积极有效的抗癌治疗方法。但本研究样本量较小, 未纳入癌旁组织标本进行检测, 存在一定的局限性, 并且 STAT3 与 Bcl-2 之间相互作用关系及生物学功能方面的研究较少, 因此 STAT3 与 Bcl-2 在前列腺癌中的相互作用机制还有待进一步研究。

综上, STAT3 与 Bcl-2 在前列腺癌组织中的表达均高于在前列腺增生组织中的表达, 且随着病理分级和临床分期的上升, 两者的表达也逐渐升高, STAT3 与 Bcl-2 之间呈正相关关系。

参考文献

- [1] 赫捷, 陈万青, 李霓, 等. 中国前列腺癌筛查与早诊早治指南 (2022, 北京) [J]. 中华肿瘤杂志, 2022, 44(1): 29-53.
- [2] Kashyap D, Garg VK, Goel N. Intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis: Role in cancer development and prognosis [J]. *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology*, 2021, 125: 73-120.
- [3] Warren CFA, Wong-Brown MW, Bowden NA. Bcl-2 family isoforms in apoptosis and cancer [J]. *Cell Death & Disease*, 2019, 10(3): 177.
- [4] Kim JH, Lee H, Shin EA, et al. Implications of Bcl-2 and its interplay with other molecules and signaling pathways in prostate cancer progression [J]. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 2017, 21(9): 911-920.
- [5] Zou S, Tong Q, Liu B, et al. Targeting STAT3 in cancer immunotherapy [J]. *Molecular Cancer*, 2020, 19(1): 145.
- [6] Loh CY, Arya A, Naema AF, et al. Signal transducer and activator of transcription (STATs) proteins in cancer and inflammation: Functions and therapeutic implication [J]. *Frontiers in Oncology*, 2007, 9: 48.
- [7] Schatten H. Brief Overview of Prostate Cancer Statistics, Grading, Diagnosis and Treatment Strategies [J]. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2018, 1095: 1-14.
- [8] 中华医学会病理学分会泌尿与男性生殖系统疾病病理学组. 前列腺癌规范化标本取材及病理诊断共识 (2021 版) [J]. 中华病

- 理学杂志,2021,50(9):994-1001.
- [9] Orlova A, Wagner C, Araujo EDD, *et al.* Direct targeting options for STAT3 and STAT5 in cancer[J]. *Cancers (Basel)*,2019,11(12):1930.
- [10] Tanani ME, Khatib AOA, Aladwan SM, *et al.* Importance of STAT3 signalling in cancer, metastasis and therapeutic interventions [J]. *Cellular Signalling*,2022,92:110275.
- [11] Owen KL, Brockwell NK, Parker BS. JAK-STAT signaling: A double-edged sword of immune regulation and cancer progression[J]. *Cancers (Basel)*,2019,11(12):2002.
- [12] 王雨辰,陈越,季鸣,等. STAT3 靶点抑制剂 B1354 抗前列腺癌作用及其分子机制研究[J]. *药学学报*,2019,54(10):1851-1857.
- [13] Zhang ZH, Xie DD, Xu S, *et al.* Total glucosides of paeony inhibits lipopolysaccharide-induced proliferation, migration and invasion in androgen insensitive prostate cancer cells [J]. *Plos One*,2017,12(8):e0182584.
- [14] Tolomeo M, Cascio A. The multifaced role of STAT3 in cancer and its implication for anticancer therapy [J]. *International Journal of Molecular Science*,2021,22(2):603.
- [15] Naumova N, Šachl R. Regulation of cell death by mitochondrial transport systems of calcium and Bcl-2 proteins [J]. *Membranes (Basel)*,2020,10(10):299.
- [16] 刘欢,罗振国,陈向锋,等. NUCB2 和 Bcl-2 在前列腺癌组织中的表达和相关性研究[J]. *中国男科学杂志*,2020,34(2):27-31.
- [17] 李正义,李颖毅,罗成,等. 前列腺癌组织中 p27、Bcl-2 蛋白的表达水平及临床意义[J]. *中国实验诊断学*,2019,23(6):954-956.
- [18] Ali A, Kulik G. Signaling pathways that control apoptosis in prostate cancer [J]. *Cancers (Basel)*,2021,13(5):937.
- [19] Strasser A, Vaux DL. Cell death in the origin and treatment of cancer [J]. *Molecular Cell*,2020,78(6):1045-1054.
- [20] Johnson DE, O Keefe RA, Grandis JR. Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer [J]. *Nature Review Clinical Oncology*,2018,15(4):234-248.
- [21] 杨鑫苗,张永强. miRNA 调控实体肿瘤发生发展机制研究进展 [J]. *现代肿瘤医学*,2020,28(9):1587-1589.
- [22] 杨登科,钱海宁,方震. miR-15a 与 miR-16-1 在前列腺癌患者血清中的表达及意义 [J]. *检验医学与临床*,2020,17(5):691-693.
- [23] Pekarsky Y, Balatti V, Croce CM. Bcl2 and miR-15/16: from gene discovery to treatment [J]. *Cell Death and Differentiation*,2018,25(1):21-26.
- [24] Braga TV, Evangelista FCG, Gomes LC, *et al.* Evaluation of MiR-15a and MiR-16-1 as prognostic biomarkers in chronic lymphocytic leukemia [J]. *Biomedicine & Pharmacotherapy*,2017,92:864-869.

(收稿日期:2022-05-11

修回日期:2022-06-28)