

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.070

· 乳腺癌 ·

基于 TCGA 数据库分析三阴性乳腺癌预后与铁死亡相关 lncRNA 的关系

钱嘉惠¹, 杨成城², 温彬宇³, 张少辉², 张栋², 马亦湘¹, 周春宇⁴

1. 北京中医药大学第二临床医学院, 北京 100029; 2. 北京中医药大学东方医院普通外科, 北京 100078; 3. 北京中医药大学东方医院实验中心, 北京 100078; 4. 北京中医药大学医院管理处, 北京 100029

通信作者: 周春宇, E-mail: 13601252798@163.com

摘要: **目的** 基于美国癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库分析影响三阴性乳腺癌 (triple-negative breast cancer, TNBC) 预后的铁死亡相关长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 并建立 TNBC 预后预测模型。**方法** 从 TCGA 下载 TNBC 样本的转录组数据及临床信息数据。用 R 语言 limma 包筛选乳腺癌差异表达基因, survival 包筛选 TNBC 生存时间相关基因, 并与搜集到的 382 个铁死亡基因取交集, 获得与 TNBC 预后相关的铁死亡基因。采用 Pearson 法进行共表达分析以确定与铁死亡相关的 lncRNA。采用 Cox 回归分析来确定生存相关的 lncRNA 和预后因素。LASSO 回归分析构建 TNBC 预后回归模型, 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析该模型对预后的预测价值。**结果** 单因素 Cox 回归分析显示, 17 个差异表达的 lncRNA 与 TNBC 患者生存时间相关 (均 $P < 0.05$)。采用 LASSO 回归分析成功构建由 6 个铁死亡相关 lncRNA (SGMS1-AS1、AC015908.2、LINC01014、AC083967.1、TTC39A-AS1 和 AL353708.3) 构成的 TNBC 风险预测模型。计算每个样本的风险评分。Kaplan-Meier 法分析显示, 风险评分可以有效区分低风险患者和高风险患者 ($P < 0.05$)。该模型预测 TNBC 患者 1、2 和 3 年总生存率的 ROC 曲线下面积分别为 0.808、0.840 和 0.807。**结论** 基于 TCGA 数据库共筛选出 17 个铁死亡相关 lncRNA 与 TNBC 预后相关。基于 SGMS1-AS1、AC015908.2、LINC01014、AC083967.1、TTC39A-AS1 和 AL353708.3 这 6 个铁死亡相关 lncRNA 构建的模型可较好地预测 TNBC 患者预后, 提示铁死亡相关 lncRNA 与患者预后具有一定的相关性。

关键词: 三阴性乳腺癌; 铁死亡; lncRNA; 预后模型; TCGA

Analysis of relationship between prognosis and ferroptosis-related lncRNAs in triple-negative breast cancer patients based on TCGA database

Qian Jiahui¹, Yang Chengcheng², Wen Binyu³, Zhang Shaohui², Zhang Dong², Ma Yixiang¹, Zhou Chunyu⁴

1. Second School of Clinical Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. General Surgery, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 3. Experimental Centre, Dongfang Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100078, China; 4. Department of Hospital Management, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China

Corresponding to: Zhou Chunyu, E-mail: 13601252798@163.com

Abstract: **Objective** To analyze ferroptosis-related long non-coding RNAs (lncRNAs) affecting the prognosis of triple-negative breast cancer (TNBC) patients based on The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, and to develop a prognostic model for TNBC. **Methods** Transcriptome data and clinical information data of TNBC samples were downloaded from TCGA. The limma package of R language was used to screen the differentially expressed genes in breast cancer, and the survival package was used to screen for TNBC survival related genes, and intersected with the 382 ferroptosis-related genes collected to obtain ferroptosis-related genes associated with TNBC prognosis.

基金项目: 北京市中医药科技发展资金项目 (JJ-2020-39)

<https://www.academax.com/doi/10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.070>

Co-expression analysis was performed using the Pearson method to identify lncRNAs associated with ferroptosis. Cox regression analysis was used to identify survival-associated lncRNAs and prognostic factors. LASSO regression model was constructed for TNBC prognosis by regression analysis, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the prognostic value of the model. **Results** Seventeen differentially expressed lncRNAs were associated with prognostic survival of TNBC patients in univariate Cox regression analysis (all $P < 0.05$). The TNBC risk prediction model consisting of six ferroptosis-related lncRNAs (SGMS1-AS1, AC015908.2, LINC01014, AC083967.1, TTC39A-AS1 and AL353708.3) was successfully constructed using LASSO regression analysis. The risk score of each sample was calculated, and Kaplan-Meier analysis showed that the risk scores could effectively distinguish low-risk patients from high-risk patients ($P < 0.05$). The area under the ROC curves for the model to predict the 1-, 2- and 3-year overall survival rates of TNBC patients were 0.808, 0.840 and 0.807, respectively. **Conclusions** A total of 17 ferroptosis-related lncRNAs were screened to be associated with TNBC prognosis based on TCGA database. The model constructed based on six ferroptosis-related lncRNAs, SGMS1-AS1, AC015908.2, LINC01014, AC083967.1, TTC39A-AS1 and AL353708.3, can predict the prognosis of TNBC patients, indicating that ferroptosis-related lncRNAs are correlated with the prognosis of TNBC patients.

Key words: triple-negative breast cancer; ferroptosis; lncRNA; prognostic model; TCGA

乳腺癌是来源于乳腺腺体上皮组织中的恶性肿瘤。2018年,美国预计乳腺癌发病例数将达到268 670例,死亡将达到41 400例,发病率位居女性恶性肿瘤的首位^[1]。根据我国肿瘤登记中心2018年的数据,2014年中国女性乳腺癌发病率为41.82/10万,死亡率为9.90/10万^[2]。近10年来,乳腺癌的发病率与死亡率均呈上升趋势^[3]。尽管我国乳腺癌的发病率低于西方发达国家,但患者例数急剧增加。虽然随着医疗手段的逐步完善,乳腺癌的病死率有所下降,但仍是女性高危性恶性肿瘤^[4-5]。目前,研究中将乳腺癌细胞分为4种分子亚型;三阴性乳腺癌(triple-negative breast cancer, TNBC)作为一种特殊的病理分子亚型,占所有乳腺癌病理类型的10.0%~20.8%,具有较高的恶性生物学特征,且无法使用内分泌治疗药物并缺少靶向药物,5年内发生术后进展的概率高于其他基因亚型^[6],由于没有靶向治疗指标,化疗仍是这类乳腺癌最重要治疗方式,此种类型乳腺癌是临床治疗中的难点^[7]。

铁是正常细胞复制、代谢和生长的必需元素,参与许多生物过程,例如细胞呼吸、氧代谢和能量代谢等。由于癌细胞具有较高增殖率,癌细胞(包括乳腺癌细胞)表现出铁吸收增加和铁流出减少的趋势^[8]。另外铁死亡可触发肿瘤微环境中炎症反应相关的免疫抑制,从而有利于肿瘤生长^[9],因此铁代谢在癌症中发挥重要作用。最近有研究发现,不同表型的乳腺癌细胞对铁死亡的敏感性不同,TNBC对铁死亡比雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性乳腺癌更敏感^[10],触发乳腺癌的铁死亡细胞死亡似乎是一种有效的治疗策略。

谷氨酰胺在铁死亡中起关键作用,是谷氨酸的重要来源,胱氨酸/谷氨酸反向转运体可摄取胱氨酸,排出谷氨酸,为谷胱甘肽合成提供原料^[11]。限制谷氨酰胺摄入或抑制胱氨酸/谷氨酸反向转运体活性会增加细胞内活性氧(reactive oxygen species, ROS)水平并减缓TNBC的生长^[8]。胱氨酸通过激活GCN2-eIF2 α -ATF4-CHAC1通路诱导TNBC细胞铁死亡^[12]。目前已有证据证明,铁死亡途径有助于增强化疗药物疗效(顺铂和多柔比星),增强化疗耐药癌症的细胞毒性,致敏癌症放疗,并放大光热和光动力学治疗的功效^[13]。有研究采用叶酸标记外泌体,开发了靶向外泌体包裹的erastin(erastin@FA-exo),与游离erastin比较,erastin@FA-exo通过细胞内谷胱甘肽耗竭和ROS过度生成促进铁死亡,对MDA-MB-231细胞的增殖和迁移表现出更好的抑制作用^[14]。铁死亡细胞死亡会抑制肿瘤生长,因此,更好地了解铁死亡有助于发现新的治疗策略以改善癌症治疗。

长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)是包含>200个核苷酸的RNA,不参与蛋白质翻译,但在基因调控中起关键作用,可调节染色质功能、调节无膜核小体的组装和功能、改变细胞质mRNA的稳定性和翻译以及干扰信号通路来影响基因表达^[15],并调节DNA、RNA和蛋白质相互作用^[16],影响癌症发生、进展和转移,因此,lncRNA可以发挥致癌或抑制肿瘤的作用^[17]。lncRNA的异常表达和铁死亡的异常改变都是肿瘤细胞中的常见现象,并且均与肿瘤进展有关^[9],有望成为癌症精确治疗的新靶点。然而,lncRNA和铁死亡之间的联系以及在TNBC中的作

用尚不清楚,需要进一步研究。本研究旨在使用生物信息学方法初步探讨铁死亡相关 lncRNA 在 TNBC 患者中预后的意义,试图寻找具有潜在利用价值的生物标志物。利用美国癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库鉴定出 17 个与 TNBC 预后密切相关的 lncRNA,成功构建的风险预测模型可较好地预测 TNBC 患者预后,间接说明铁死亡相关 lncRNA 与患者的预后具有相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 TCGA 数据库 (<https://portal.gdc.cancer.gov/repository>) 中 2000 年 1 月至 2020 年 12 月收录并具有完整随访信息的 TNBC 样本 155 例,均经病理检查确诊。患者均为女性。年龄 29~85 岁,中位年龄 52 岁;20~40 岁 20 例,>40~60 岁 83 例,>60 岁 52 例。肿瘤分期 I 期 20 例,II 期 113 例,III 期 19 例,IV 期 3 例。原发肿瘤浸润 T1 期 30 例,T2 期 109 例,T3 期 12 例,T4 期 4 例。淋巴结转移 M0 期 136 例,未转移 19 例;N0 期 60 例,N0 (i-) 期 31 例,N0 (i+) 期 3 例,N1 期 17 例,N1a 期 19 例,N1b 期 5 例,N1c 期 1 例,N1mi 期 3 例,N2 期 6 例,N2a 期 5 例,N3 期 1 例,N3a 期 2 例,N3b 期 1 例,N3c 期 1 例。下载该乳腺癌数据集相关转录组测序 RNAseq 数据及样本相关临床数据,用于后续分析。

1.2 TNBC 差异铁死亡基因筛选

基于美国国家生物信息中心数据库(National Center of Biotechnology Information, NCBI)挖掘能够调控肿瘤发生和发展的铁死亡基因 382 个,用于后续对照分析。提取 155 例 TNBC 样本中铁死亡基因,通过 R 包 limma 对肿瘤组织和癌旁组织作基因的差异表达分析。对获取的差异铁死亡基因采用 Pearson 相关性分析法进行共表达分析,以确定差异铁死亡相关的 lncRNA,筛选的条件为 Pearson 相关系数 >0.4, $P < 0.05$ 。

1.3 与 TNBC 预后有关的铁死亡 lncRNA

用 R 语言 limma 包提取 TNBC 样本的生存期及生存状态(155 例患者生存 136 例,死亡 19 例),随访时间 2000 年 1 月至 2020 年 12 月,用 R 语言 Survival 包对基因与 TNBC 预后时间的关系进行 Cox 单因素回归分析。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。 $HR > 1$ 代表该 lncRNA 是高危因素,反之为保护因素。

1.4 预后模型的构建与验证

通过单变量 Cox 回归分析筛选出与生存期密切相关的 lncRNA ($P < 0.05$),为了达到最大化减小过度拟合风险的目的,采用 LASSO Cox 回归分析构建预后模型。回归分析中的自变量为交集 lncRNA 表达量,因变量是 TNBC 患者的总体生存率和状态,得出最优模型的 lncRNA 及对应的回归系数。根据每个 lncRNA 标准化表达水平及其相应的回归系数计算每例患者的风险评分(风险评分 = lncRNA₁ 表达量 × 相应的回归系数 + ... + lncRNA_n 表达量 × 相应的回归系数)。根据风险评分中位数,将患者分为高风险组和低风险组,运用 R 包“Survminer”构建生存曲线,采用 SPSS 20.0 软件进行受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线分析。预后危险因素的分析采用单因素和多因素 Cox 回归分析。为了评估模型的独立预后价值,进一步对年龄、TNM 分期和分级等单变量进行多变量分析,同时使用 SPSS 20.0 软件进行 ROC 曲线分析,对多变量独立预后的价值进行比较。

1.5 功能富集分析

通过 R 软件“ClusterProfiler”对高和低风险组中的差异基因进行基因本体(Gene Ontology, GO)和京都基因和基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomics, KEGG)分析。

1.6 统计学分析

所有数据分析均基于 R 平台(Version 4.0.2)和 SPSS 20.0 软件。在肿瘤组织和癌旁组织差异分析时采用 t 检验。高和低风险组间总生存率比较采用 Kaplan-Meier 法。对获取的铁死亡基因采用 Pearson 相关性分析进行共表达分析,以确定与铁死亡相关的 lncRNA。采用单因素和多因素 Cox 回归分析来确定总生存期的独立预后因素。以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 差异基因及 lncRNA

基于 TCGA 数据库下载 TNBC 数据集相关转录组测序 RNAseq 数据,收集铁死亡基因 382 个,提取各铁死亡基因表达量,对肿瘤组织和正常组织进行差异分析,共得出 42 个差异铁死亡基因(Pearson 相关系数 >0.4, $P < 0.05$),与差异基因集共表达的 lncRNA 共计 310 个。

2.2 铁死亡预后相关 lncRNA

取与差异铁死亡基因共表达的 310 个 lncRNA

进行 Cox 单因素回归分析显示, 17 个 lncRNA 表达水平与 TNBC 患者生存时间相关(均 $P < 0.05$, 表 1)。

2.3 预后模型的构建与验证

取 TNBC 患者生存时间相关的这 17 个 lncRNA 进行 LASSO 回归分析, 构建 TNBC 患者生存风险预测模型, 最终该模型由其中 6 个 lncRNA (SGMS1-AS1、AC015908.2、LINC01014、AC083967.1、TTC39A-AS1 和 AL353708.3) 构成 (图 1)。根据每个 lncRNA 标准化表达水平及其相应的回归系数计算每例患者的风险评分。根据得到的风险评分将患

表 1 Cox 单因素分析中与患者生存时间相关的 TNBC 肿瘤组织 - 正常乳腺组织差异铁死亡基因共表达的 lncRNA

Table 1 Survival-related lncRNAs coexpressed with differential ferroptosis-related genes between TNBC tumor and normal breast tissues in Cox univariate analysis

lncRNA	P 值	HR (95%CI)
SGMS1-AS1	0.039	6.731 (1.102~41.098)
AC103760.1	0.008	6.251 (1.597~24.475)
AP001505.1	0.006	1.056 (1.016~1.097)
AC015908.2	<0.01	3.487 (1.792~6.787)
LINC01014	0.004	1.059 (1.019~1.100)
AC084125.4	0.010	2.239 (1.214~4.129)
AC105219.1	0.002	1.168 (1.060~1.287)
AC010329.1	0.002	1.549 (1.179~2.035)
LINC01615	0.049	1.140 (1.000~1.299)
AC092164.1	0.038	1.438 (1.021~2.024)
AC109322.1	0.002	1.194 (1.066~1.337)
AC083967.1	0.024	1.034 (1.004~1.065)
TTC39A-AS1	0.047	2.187 (1.011~4.731)
LINC02568	0.018	1.897 (1.118~3.218)
AL353801.3	0.015	1.975 (1.140~3.421)
AL353708.3	0.010	2.759 (1.275~5.971)
LINC01910	0.046	1.580 (1.009~2.474)

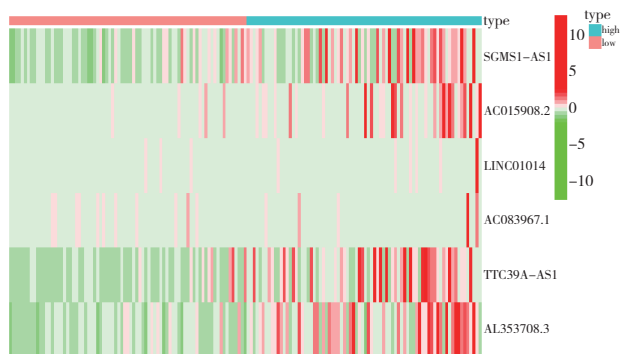


图 1 TNBC 患者风险评分预测模型中 lncRNA 表达情况

Fig.1 lncRNA expression in a risk score prediction model for TNBC patients

者分为高风险组和低风险组, Kaplan-Meier 法进行生存分析表明, 两组患者生存时间比较, 差异具有统计学意义 ($P=0.009$, 图 2)。该模型预测 TNBC 患者 1、2 和 3 年总生存率的 ROC 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为 0.808、0.840 和 0.807 (图 3), 表明该模型的敏感度和特异度较高。

将风险评分作为变量, 结合其他临床病理特征 (年龄、TNM 分期、Ragnum Hypoxia 评分和 MSIsensor 评分) 进行单变量和多变量 Cox 回归分析来识别与预后相关的危险因素, 结果显示风险评分可作为独立预后指标 ($P < 0.01$, 表 2)。对变量 MSIsensor 评分、Ragnum Hypoxia 评分、年龄、分期和风险评分进行独立预后价值比较, AUC 分别为 0.617、0.318、0.500、0.676 和 0.824 (图 4), 表明本风险模型可较好地预测 TNBC 患者预后。

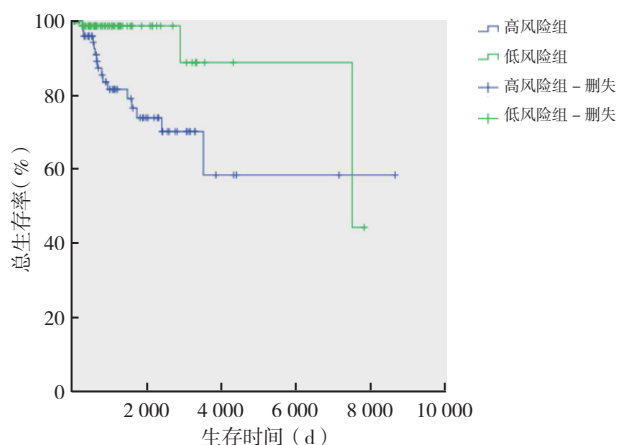


图 2 高风险组和低风险组 TNBC 患者的总生存曲线

Fig.2 Overall survival curves for TNBC patients in the high and low risk groups

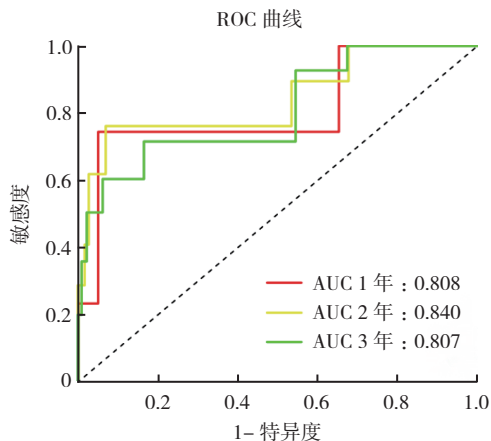


图 3 TNBC 患者生存风险预测模型 ROC 曲线

Fig.3 ROC curve for survival risk prediction model for TNBC patients

表 2 影响 TNBC 预后的临床病理因素的单因素和多因素 Cox 回归分析

Table 2 Univariate and multivariate Cox regression analysis of clinicopathological factors affecting the prognosis of TNBC patients

变 量	单因素分析		多因素分析	
	HR (95%CI)	P 值	HR (95%CI)	P 值
年龄	1.020 (0.984~1.057)	0.275	1.028 (0.990~1.067)	0.125
Ragnum Hypoxia 评分	0.907 (0.831~0.990)	0.028	1.134 (0.803~0.986)	0.026
MSIsensor 评分	1.171 (0.968~1.419)	0.105	0.890 (0.825~1.560)	0.438
分期	1.701 (1.071~2.702)	0.024	1.410 (0.824~2.363)	0.192
风险评分	1.100 (1.066~1.137)	<0.01	1.104 (1.065~1.146)	<0.01

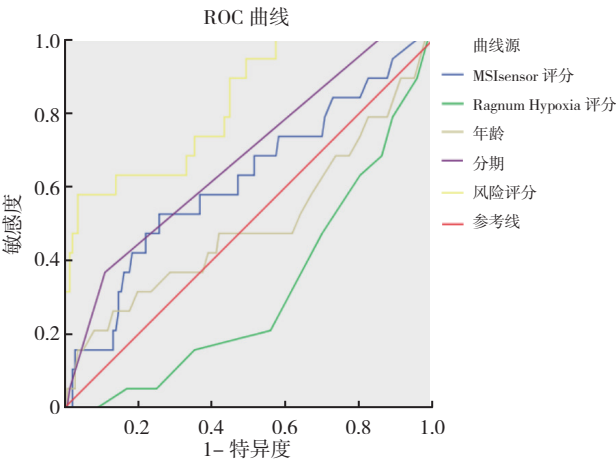


图 4 MSIsensor 评分、Ragnum Hypoxia 评分、年龄、分期和风险评分预测 TNBC 患者生存时间的 ROC 曲线

Fig.4 ROC curves of MSIsensor score, Ragnum Hypoxia score, age, stage, and risk score predicting survival time of TNBC patients

2.4 GO 和 KEGG 通路富集

通过 GO 和 KEGG 通路富集分析 42 个差异铁死亡基因的生物学功能 (图 5)。在生物过程方面, 主要集中在对氧化应激的反应、对金属离子的反应、对类固醇激素的反应、对活性氧的反应和细胞对氧化应激的反应。关于分子功能, 主要集中在铁离子结合、氧化作用与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (磷酸) [nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) hydrogen, NAD(P)H] 还原酶活性、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADP) 活性、作用于供体 CH-OH 基团和类固醇脱氢酶活性。KEGG 通路分析集中在人类 T 淋巴细胞白血病病毒 I 型 (human T-lymphotropic virus type 1, HTLV-1) 感染、癌症、核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain, NOD) 受体信号通路、肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor, TNF) 信号通路、类固醇激素生物合成、沙门氏菌感染和丝裂

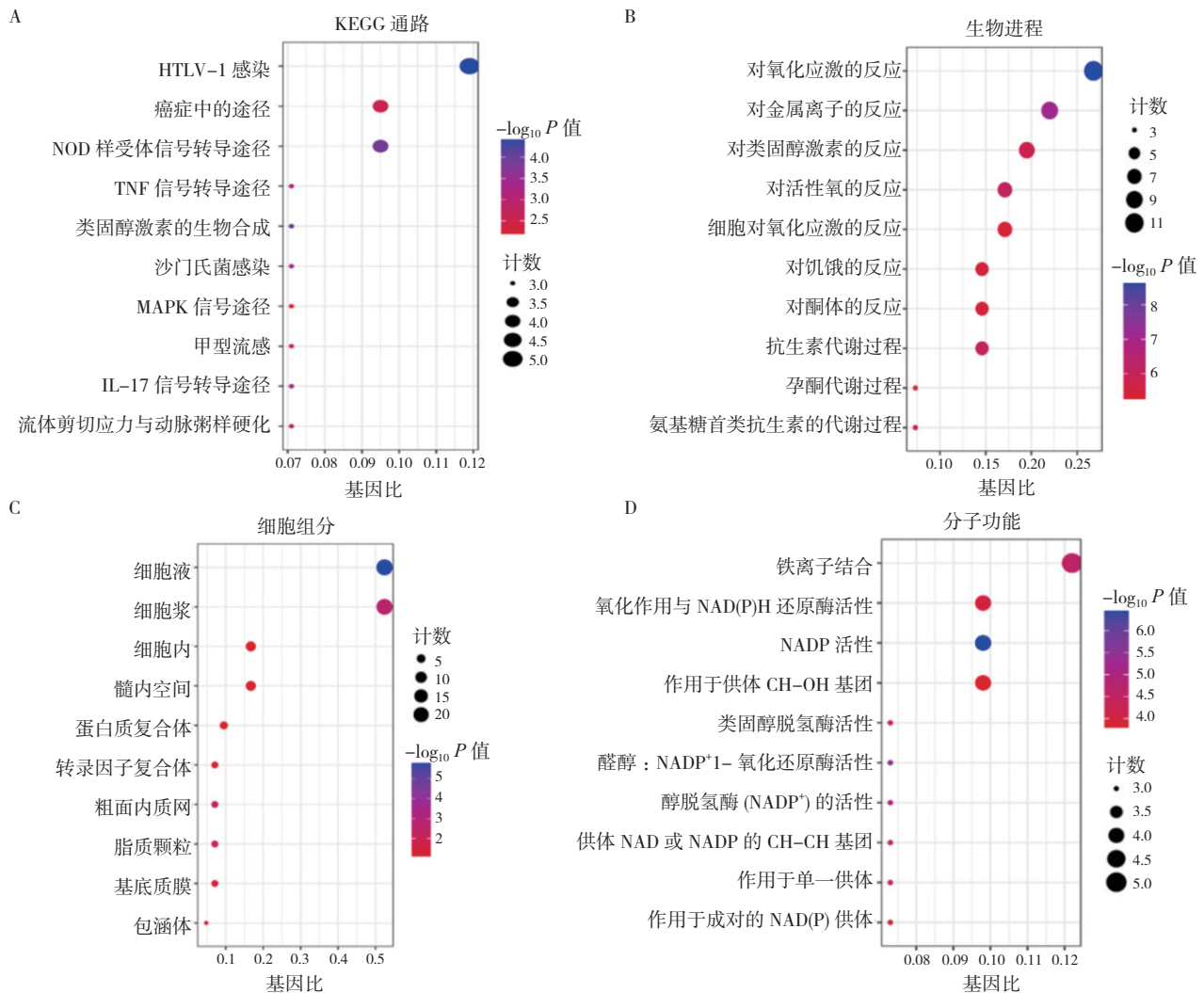
原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 信号通路等。

3 讨 论

乳腺癌是女性中最常见的癌症, 尽管已经应用手术、放疗、化疗、内分泌治疗和靶向治疗等手段进行治疗, 但乳腺癌患者的预后仍不令人满意。TNBC 患者无法从内分泌治疗或曲妥珠单抗中获益 [13], 此外, BRCA1 基因突变在 TNBC 患者中以高频率存在, 导致 TNBC 侵袭性增加, 所有这些特征都导致 TNBC 患者的不良预后 [18]。因此, 迫切需要为这些需要更精确干预的患者开发新的治疗管理。

肿瘤免疫微环境与体内铁代谢和体内平衡有关, 铁死亡可以暴露肿瘤抗原, 从而提高 TIME 的免疫原性和免疫治疗的效果 [19], 在肿瘤免疫中起关键作用 [20]。另外铁死亡在肿瘤的治疗中显示出巨大的潜力, 特别是在耐药的情况下增强对化疗药物的敏感性, 如顺铂联合铁死亡诱导剂 erastin 能改善抗肿瘤活性 [21]。研究显示, TNBC 对铁死亡较敏感, 触发乳腺癌的铁死亡细胞死亡似乎是一种有效的治疗策略。因此, 更好地了解调节铁死亡敏感性的过程有助于发现新的治疗策略以改善 TNBC 的治疗疗效 [8]。

近年来, 随着高通量测序技术的发展, 大量的非编码基因被发现在肿瘤的发生和发展中起重要作用。lncRNA 作为一种转录因子在多种生物过程中发挥着至关重要的作用, 在肿瘤的发生和发展以及肿瘤细胞的浸润转移过程中扮演着重要的角色 [15]。lncRNA 的异常表达和铁死亡的异常改变都是肿瘤细胞中的常见现象, 并且均与肿瘤进展有关 [22]。本研究探讨铁死亡相关的 lncRNA 与 TNBC 预后之间的关联。研究结果表明, 共 17 个 lncRNA 与 TNBC 的预后相关。进一步构建的由 6 个铁死亡相关 lncRNA 组成的 TNBC 风险预测模型可有效地将



注 A: KEGG 通路富集分析; B: 生物进程; C: 细胞组分; D: 分子功能; HTLV-1: 人类 T 淋巴细胞白血病病毒 I 型 (human T-lymphotropic virus type 1); NOD: 核苷酸结合寡聚化结构域 (nucleotide-binding oligomerization domain); TNF: 肿瘤坏死因子 (tumor necrosis factor); MAPK: 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinases); IL-17: 白细胞介素-17 (interleukin 17); NAD(P)H: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (磷酸) [nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) hydrogen]; NADP: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide phosphate); NAD: 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸 (nicotinamide adenine dinucleotide)

图 5 TNBC 肿瘤组织-正常乳腺组织差异基因功能富集和 KEGG 通路富集

Fig.5 Functional enrichment of TNBC tumor tissue-normal breast tissue differential gene and KEGG pathway enrichment

患者分为低风险组和高风险组, 组间预后存在差异, 说明 6 个铁死亡相关的 lncRNA 可能是 TNBC 的良好预后因素。其中 LINC01014 是新发现的磷脂酰肌醇-3-激酶催化亚基 α (phosphatidylinositol 3-kinase catalytic subunit α , PIK3CA) 对应的 lncRNA, PIK3CA 的突变导致肿瘤转化, 从而加速癌症进展。而在乳腺癌患者中 PIK3CA 的突变较为普遍, PIK3CA 突变在 TNBC、人类表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 阳性乳腺癌中和 HR+/HER2- 型乳腺癌中的发生率分别为 16%、31% 和 42%^[23]。LINC01014

低表达可抑制 PIK3CA, 并通过调节 PI3K-AKT-mTOR 信号通路增强癌细胞对铁死亡的敏感性, 可提高食管癌吉非替尼化疗的敏感性, 达到增强癌症的治疗效果^[24-25]。研究显示, SGMS1-AS1 可能通过调节 miR-106a-5p 抑制肺腺癌的进展^[26]。另有研究指出, miR-106a-5p 参与调节乳腺癌细胞中信号传导和转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 诱导的铁死亡, 被认为是治疗乳腺癌的潜在靶点^[27]。以上结果为 SGMS1-AS1 调节铁死亡抑制肿瘤进展提供潜在可能。TTC39A-AS1 在细胞核和细胞质中都有分布,

当敲低 TTC39A-AS1 时会使乳腺癌细胞周期阻滞在 G₁ 期,并下调雌激素靶基因的表达,促进乳腺癌细胞的生长增殖和克隆形成;因其仅在乳腺癌中特异性高表达属性,故可作为非常有前景的潜在的乳腺癌治疗靶点^[28]。

在肿瘤进展中, lncRNA 介导的铁死亡有广阔的研究前景。本研究只初步探索了铁死亡相关 lncRNA 的预测预后的能力,而 TNBC 中铁死亡相关 lncRNA 的具体机制及相互联系尚未完全了解。本研究存在不足之处:本研究的预测模型仅在 TCGA 数据集上得到验证,未来需评估是否适用于临床患者;本研究基于传统的统计方法,尽管很多研究已经证明这些方法的可行性,但仍需开发更多的方法来提高预后模型的准确性。

参考文献:

- [1] Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2018, 68(6): 394-424.
- [2] Chen WQ, Sun KX, Zheng RS, et al. Cancer incidence and mortality in China, 2014[J]. Chin J Cancer Res, 2018, 30(1): 1-12.
- [3] Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW. World Cancer Report: Cancer research for cancer prevention[M]. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2020: 382-393.
- [4] 黄佳欢, 雷蕾, 王晓稼. 白蛋白结合型紫杉醇治疗晚期乳腺癌的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(6): 496-501.
- [5] 郑思悦, 陈楚莹, 陈佳艺, 等. 乳腺癌的术前放疗: 差异化人群, 差异化目标[J]. 实用肿瘤杂志, 2021, 36(2): 99-104.
- [6] Goldhirsch A, Wood WC, Coates AS, et al. Strategies for subtypes: dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the St. Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8): 1736-1747.
- [7] Gradishar WJ, Anderson BO, Balassanian R, et al. Breast cancer, version 4. 2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(3): 310-320.
- [8] Li ZQ, Chen LN, Chen C, et al. Targeting ferroptosis in breast cancer[J]. Biomark Res, 2020, 8(1): 58.
- [9] Chen X, Kang R, Kroemer G, et al. Broadening horizons: the role of ferroptosis in cancer[J]. Nat Rev Clin Oncol, 2021, 18(5): 280-296.
- [10] Doll S, Proneth B, Tyurina YY, et al. ACSL4 dictates ferroptosis sensitivity by shaping cellular lipid composition[J]. Nat Chem Biol, 2017, 13(1): 91-98.
- [11] Albrecht P, Lewerenz J, Dittmer S, et al. Mechanisms of oxidative glutamate toxicity: the glutamate/cystine antiporter system xc- as a neuroprotective drug target[J]. CNS Neurol Disord Drug Targets, 2010, 9(3): 373-382.
- [12] Chen MS, Wang SF, Hsu CY, et al. CHAC1 degradation of glutathione enhances cystine-starvation-induced necroptosis and ferroptosis in human triple negative breast cancer cells via the GCN2-eIF2 α -ATF4 pathway[J]. Oncotarget, 2017, 8(70): 114588-114602.
- [13] Zhang Z, Lu ML, Chen CL, et al. Holo-lactoferrin: the link between ferroptosis and radiotherapy in triple-negative breast cancer[J]. Theranostics, 2021, 11(7): 3167-3182.
- [14] Yu MY, Gai CC, Li Z, et al. Targeted exosome-encapsulated erastin induced ferroptosis in triple negative breast cancer cells[J]. Cancer Sci, 2019, 110(10): 3173-3182.
- [15] Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions[J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2021, 22(2): 96-118.
- [16] Robinson EK, Covarrubias S, Carpenter S. The how and why of lncRNA function: an innate immune perspective[J]. Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech, 2020, 1863(4): 194419.
- [17] Peng WX, Koirala P, Mo YY. lncRNA-mediated regulation of cell signaling in cancer[J]. Oncogene, 2017, 36(41): 5661-5667.
- [18] Alli E, Sharma VB, Sunderesakumar P, et al. Defective repair of oxidative DNA damage in triple-negative breast cancer confers sensitivity to inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase[J]. Cancer Res, 2009, 69(8): 3589-3596.
- [19] Ganz T, Nemeth E. Iron homeostasis in host defence and inflammation[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(8): 500-510.
- [20] Wang WM, Green M, Choi JE, et al. CD8⁺ T cells regulate tumour ferroptosis during cancer immunotherapy[J]. Nature, 2019, 569(7755): 270-274.
- [21] Hangauer MJ, Viswanathan VS, Ryan MJ, et al. Drug-tolerant persister cancer cells are vulnerable to GPX4 inhibition[J]. Nature, 2017, 551(7679): 247-250.
- [22] Lu L, Liu LP, Zhao QQ, et al. Identification of a ferroptosis-related lncRNA signature as a novel prognosis model for lung adenocarcinoma[J]. Front Oncol, 2021, 11: 675545.
- [23] Martínez-Sáez O, Chic N, Pascual T, et al. Frequency and

DOI:10.13267/j.cnki.syzlzz.2022.071

· 乳腺癌 ·

乳腺癌患者临床病理及超声特征与同侧腋窝淋巴结转移的关系

李盼, 王云月, 阮骊韬

西安交通大学第一附属医院超声医学科, 陕西 西安 710061

通信作者: 阮骊韬, E-mail: rultao@163.com

摘要: 目的 探讨乳腺癌患者临床病理及超声特征与同侧腋窝淋巴结转移的关系。方法 选取 2019 年 1 月至 7 月在本院就诊的乳腺癌患者 120 例作为研究对象。所有患者均接受手术治疗, 术中行同侧腋窝淋巴结清扫术或前哨淋巴结活检。记录患者临床病理资料和原发灶超声特征等相关参数, 对相关参数进行单因素分析及多因素 Logistic 回归分析。结果 同侧腋窝淋巴结转移阳性 49 例, 阴性 71 例。同侧腋窝淋巴结转移阳性和阴性患者在年龄、雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 水平、孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 水平、人表皮生长因子受体 2 (human epidermal growth factor receptor-2, HER2) 水平、Ki-67 表达及分子分型方面比较, 差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。Logistic 回归分析显示, 结节大小及所在象限是同侧腋窝淋巴结转移与否的独立危险因素 (均 $P<0.05$)。不同结节形态和血流分级患者同侧腋窝转移淋巴结数目比较, 差异均具有统计学意义 (均 $P<0.05$)。结论 乳腺癌患者超声特征可作为同侧腋窝淋巴结转移诊断的重要辅助手段, 特别是结节大小和所在象限是乳腺癌同侧腋窝淋巴结转移的重要预测因子, 结节血流状态对乳腺癌同侧腋窝淋巴结转移数量有非常重要的预测作用。

关键词: 乳腺癌; 超声检查; 同侧腋窝淋巴结转移; 临床病理学

Correlation between clinicopathological and ultrasound characteristics and ipsilateral axillary lymph node metastasis in breast cancer patients

Li Pan, Wang Yunyue, Ruan Litao

Department of Ultrasound Medicine, First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding to: Ruan Litao, E-mail: rultao@163.com

Abstract: Objective To investigate the correlation between the clinicopathological and ultrasound characteristics and ipsilateral axillary lymph node metastasis in breast cancer patients. **Methods** A total of 120 breast cancer patients who were treated in our hospital from January to July 2019 were selected. All patients underwent surgical treatment, and had ipsilateral axillary lymph node dissection or sentinel



- spectrum of PIK3CA somatic mutations in breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1): 1-45.
- [24] Yi JM, Zhu JJ, Wu J, et al. Oncogenic activation of PI3K-AKT-mTOR signaling suppresses ferroptosis via SREBP-mediated lipogenesis[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2020, 117(49): 31189-31197.
- [25] Fu X, Cui GH, Liu SS, et al. Linc01014 regulates gefitinib resistance in oesophagus cancer via EGFR-PI3K-AKT-mTOR signalling pathway[J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(2): 1670-1675.
- [26] Liu T, Yang CL, Wang WZ, et al. lncRNA SGMS1-AS1 regulates lung adenocarcinoma cell proliferation, migration, invasion, and EMT progression via miR-106a-5p/MYLI9 axis[J]. Thorac Cancer, 2021, 12(14): 2104-2112.
- [27] Zhang HM, Ge ZC, Wang ZH, et al. Circular RNA RHOT1 promotes progression and inhibits ferroptosis via mir-106a-5p/STAT3 axis in breast cancer[J]. Aging (Albany NY), 2021, 13(6): 8115-8126.
- [28] 张君娜. lncRNA-TTC39A-AS1 通过调控雌激素受体靶基因促进雌激素受体阳性乳腺癌细胞生长增殖[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(9): 1426-1433.
- (收稿日期: 2021-08-30)