

· 论 著 ·

血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 与老年乳腺癌患者临床病理特征及和预后的关系分析*

牟伟纲, 高 丽, 邱国军[△]

青岛市第八人民医院甲乳外科, 山东青岛 266000

摘要:目的 研究老年乳腺癌患者血清长链非编码 RNA(lncRNA) ANRIL、CCR4-NOT 转录复合物亚基 2(CNOT2) 的表达水平与临床病理特征及预后的关系。方法 选取 2018 年 2 月至 2021 年 2 月该院就诊的 126 例老年乳腺癌患者为乳腺癌组, 根据随访中是否出现肿瘤进展, 分为预后不良组($n=26$)和预后良好组($n=100$)。以 60 例同期体检的老年健康女性为对照组。分析不同临床病理特征患者血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平差异。采用 Kaplan-Meier 曲线和 Cox 回归分析老年乳腺癌患者预后影响因素。受试者工作特征曲线分析血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 对老年乳腺癌预后评估价值。结果 乳腺癌组血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平高于对照组(均 $P<0.05$)。TNM 分期Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级患者血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、组织学分级Ⅰ~Ⅱ级(均 $P<0.05$)。预后不良组血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平高于预后良好组(均 $P<0.05$)。lncRNA ANRIL 高表达组与低表达组, CNOT2 高表达组与低表达组 3 年无进展生存率分别为 66.67%(40/60)、90.91%(60/66)、66.13%(41/62)、92.19%(59/64), 差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。TNM 分期Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级、血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 是影响老年乳腺癌患者预后的危险因素($P<0.05$)。血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 联合检测对老年乳腺癌患者预后评估的曲线下面积高于 lncRNA ANRIL、CNOT2 单独检测(均 $P<0.05$)。结论 老年乳腺癌患者血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 表达上调与 TNM 分期、组织学分级有关, 二者是评估老年乳腺癌患者预后的标志物。

关键词: 乳腺癌; 长链非编码 RNA ANRIL; CCR4-NOT 转录复合物亚基 2; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.19.014

中图法分类号:R737.9

文章编号:1673-4130(2025)19-2391-06

文献标志码:A

Correlation between serum lncRNA ANRIL and CNOT2 and clinicopathological characteristics and prognosis in elderly patients with breast cancer*

MOU Weigang, GAO Li, QIU Guojun[△]

Department of Thyroid and Breast Surgery, Qingdao Eighth People's Hospital, Qingdao, Shandong 266100, China

Abstract: **Objective** To analyze serum levels of long chain non coding RNA (lncRNA) ANRIL, CCR4-NOT transcription complex subunit 2 (CNOT2) in breast cancer patients and their relationship with clinicopathological characteristics and prognosis. **Methods** From February 2018 to February 2021, a total of 126 elderly patients with breast cancer in the hospital were selected as the breast cancer group. According to whether tumor progression occurred during follow-up, the patients were divided into poor prognosis group ($n=26$) and good prognosis group ($n=100$). 60 old healthy female people who underwent physical examination during the same time were taken as control group. Statistical analysis was used to study the differences of serum lncRNA ANRIL and CNOT2 levels in patients with different clinical and pathological characteristics. The prognostic factors of elderly patients with breast cancer were conducted by Kaplan-Meier curve and Cox regression analysis. Receiver operating characteristic curve was drawn to assess the prognostic value of serum lncRNA ANRIL and CNOT2 in elderly patients with breast cancer. **Results** The levels of serum lncRNA ANRIL and CNOT2 in the breast cancer group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The serum lncRNA ANRIL and CNOT2 levels in patients with TNM stage Ⅲ and histological grade Ⅲ were higher than those in patients with TNM stage Ⅰ-Ⅱ and histological grade Ⅰ-Ⅱ ($P<0.05$). The level of serum lncRNA ANRIL and CNOT2 in poor prognosis group were higher than that in the good prognosis group ($P<0.05$). The 3-

* 基金项目: 山东省医药卫生科技发展计划项目(2020WS171)。

作者简介: 牟伟纲, 男, 主治医师, 主要从事乳腺癌方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: qiu18805323110@163.com。

year progression free survival rates of lncRNA ANRIL high and low expression group, CNOT2 high and low expression group were 66.67% (40/60), 90.91% (60/66) and 66.13% (41/62), 92.19% (59/64), respectively, with statistically significant differences ($P < 0.05$). TNM stage III, histological grade III, serum lncRNA ANRIL and CNOT2 were risk factors affecting the prognosis of elderly patients with breast cancer ($P < 0.05$). The area under the curve of serum lncRNA ANRIL and CNOT2 combined in assessment of prognosis in elderly patients with breast cancer was higher than that of lncRNA ANRIL and CNOT2 alone ($P < 0.05$).

Conclusion The expression of serum lncRNA ANRIL and CNOT2 in elderly breast cancer are up-regulated, which are related to TNM stage and histological grading, and are markers to evaluate the prognosis of elderly patients with breast cancer.

Key words: breast cancer; long chain non coding RNA ANRIL; CCR4-NOT transcriptional complex subunit 2; prognosis

乳腺癌是世界范围内发病和死亡的第一大原因, 每年新发病例 230 万例^[1]。随着中国人口老龄化的发展, 老年乳腺癌患者占比逐渐增多, 占所有乳腺癌病例的 50% 以上^[2]。目前尚无治疗老年乳腺癌的统一策略, 寻找能评估老年乳腺癌预后的指标, 对指导临床治疗意义重大。长链非编码 RNA (lncRNA) ANRIL 是 INK4 基因座中的反义非编码 RNA, 长度约 3.8 kb, 其能调控染色质修饰复合物的顺式和反式基因表达, 与动脉粥样硬化性心血管疾病、肥胖和 2 型糖尿病有关^[3]。研究表明, 直肠癌中 lncRNA ANRIL 的过度表达能够结合微小 RNA-181a-5p, 抑制癌细胞凋亡, 增强结肠癌细胞的放疗抵抗性^[4]。CCR4-NOT 转录复合物亚基 2 (CNOT2) 编码蛋白是 CCR4-NOT 转录复合物的一个亚基, 调节信使核糖核酸剪接、转运和定位, 参与信使核糖核酸的合成和降解过程的调控^[5]。研究表明, 肺癌中 CNOT2 的表达上调, 其能够促进自噬相关基因 p62 和 LC3 II 的表达, 抑制阿托伐他汀诱导的癌细胞凋亡和自噬性死亡, 是新的肿瘤标志物^[6]。目前老年乳腺癌患者血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 表达及其在预后中的意义尚不清楚。本研究分析老年乳腺癌患者血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 表达及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2018 年 2 月至 2021 年 2 月于本院初次诊治的 126 例老年乳腺癌患者为乳腺癌组。纳入标准: (1) 患者初诊乳腺癌的年龄 ≥ 60 岁; (2) 术后病理组织检查明确为乳腺癌; (3) 接受根治性手术治疗, 术后予以放疗及内分泌治疗; (4) 入组患者均有完整的临床记录和随访记录。排除标准: (1) 入组前患者已接受化疗、放疗及内分泌治疗等; (2) 罹患有急性炎症性疾病或自身免疫性疾病; (3) 术前确诊有肿瘤远处转移; (4) 男性乳腺癌。患者基本资料见表 1。另选择同期于本院体检的 60 例老年健康女性为对照组, 年龄 60~81 岁, 平均 (66.79 $\pm$ 7.05) 岁。两组年龄比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。患者和家属对本研究知情并签字, 研究经过青岛市第八人民医院伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 血清 lncRNA ANRIL 检测 采用实时荧光定量 PCR 法。取乳腺癌组入院后治疗前, 对照组体检时的清晨空腹静脉血 4 mL, 3 000 r/min 离心 10 min, 取血清。采用 Trizol 法提取血清总 RNA, DEPC 水溶解后进行逆转录。引物由上海华大公司合成。lncRNA ANRIL 引物的上游序列: 5'-TTGGAAC-CAGATGCACATTGAT-3', 下游序列: 5'-TCTTGC GA CTCACGCTTGAC-3'; GAPDH 上游序列: 5'-AAG CGTGAGTCGCAAGAATG-3', 下游序列: 5'-TCTC-CAGGTTTTTCGCCAGTG-3'。体系 20 μ L: cDNA 1 μ L, 2 $\times$ SYBR Premix 10 μ L, 上下游引物分别 0.5 μ L, 无酶水 7 μ L。程序: 95 $^{\circ}$ C 5 min, 95 $^{\circ}$ C 30 s, 62 $^{\circ}$ C 30 s, 70 $^{\circ}$ C 30 s, 共 40 个循环。采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析血清 lncRNA ANRIL 的相对表达量。

1.2.2 血清 CNOT2 检测 采用酶联免疫吸附试验检测两组血清 CNOT2 水平, 按方法 1.2.1 的方法分离血清, 按照说明书中的步骤进行实验操作。CNOT2 试剂盒购自武汉艾美捷生物科技公司, 货号 KA2683。反应结束后采用瑞士 Tecan Infinite F500 多功能酶标仪检测 450 nm 处的吸光度值, 计算样品的浓度。

1.2.3 治疗和随访 乳腺癌组患者均接受乳腺癌改良根治术。术后对于中低危者给予四周期多西他赛、环磷酰胺化疗联合曲妥珠单抗治疗; 高危者加用铂类药物化疗。雌激素 (ER)、孕酮 (PR) 受体阳性者予以内分泌治疗 (依西美坦或来曲唑)。患者进行定期门诊或电话随访, 随访 3 年, 第 1 年 3 个月 1 次, 第 2 和 3 年 6 个月 1 次。随访内容为查体及 B 超、CT 等影像学检查。评估随访期间患者的肿瘤复发和转移情况, 患者生存情况。对于随访过程中出现肿瘤复发、远处转移及死亡的患者评为肿瘤进展。随访截止日期为 2024 年 2 月。

1.3 统计学处理 采用 SPSS25.0 统计学软件进行数据分析。计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间采用 t 检验比较。Kaplan-Meier 曲线分析血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平与老年乳腺癌患者预后的关系。

采用 Cox 回归分析老年乳腺癌预后影响因素。受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平对老年乳腺癌预后评估价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平 乳腺癌组血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平分别为 (3.12 ± 0.35) ng/L、 (119.23 ± 23.56) ng/L, 高于对照组的 (1.02 ± 0.21) ng/L、 (24.13 ± 4.32) ng/L, 差异具有统计学意义($t = 42.907, 30.977, P < 0.001$)。

2.2 血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平与老年乳腺癌患者临床病理特征的关系 TNM 分期Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级患者血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平高于 TNM 分期Ⅰ~Ⅱ期、组织学分级Ⅰ~Ⅱ级, 差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。见表 1。

2.3 血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平对老年乳腺癌患者预后的影响 随访过程中, 复发 13 例, 转移 7 例, 死亡 6 例, 3 年无进展生存率为 79.37%(100/126)。根据是否出现肿瘤进展, 分为预后不良组($n = 26$)和预后良好组($n = 100$)。预后不良组血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平分别为 (5.01 ± 0.48) ng/L、 (148.60 ± 25.12) ng/L, 高于预后良好组 (2.63 ± 0.33) ng/L、 (111.59 ± 22.20) ng/L, 差异具有统计学意义($t = 29.601, 7.368, P < 0.001$)。

根据血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平的平均值, 将乳腺癌组患者分为 lncRNA ANRIL 高表达组($\geq 3.12, 60$ 例)和低表达组($< 3.12, 66$ 例), CNOT2 高表达组(≥ 119.23 ng/L, 62 例)和低表达组(< 119.23 ng/L, 64 例)。lncRNA ANRIL 高、低表达组 3 年无进展生存率分别为 66.67%(40/60)、90.91%(60/66), 差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2 = 11.907, P = 0.001$)。CNOT2 高、低表达组 3 年无进展生存率分别为 66.13%(41/62)、92.19%(59/64), 差异有统计学意义(Log Rank $\chi^2 = 14.854, P < 0.001$)。见图 1。

2.4 老年乳腺癌患者预后的因素分析 以患者预后为因变量(1=进展, 0=无进展, t =时间), 以各临床病理特征为自变量, 单因素和多因素 Cox 回归分析结果显示, TNM 分期Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级、血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 是影响老年乳腺癌患者预后的危险因素。见表 2~3。

2.5 血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平对老年乳腺癌预后的评估价值 以老年乳腺癌患者预后为因变量(1=进展, 0=无进展), 比较 ROC 曲线下面积(AUC)发现, 血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平联合检测对老年乳腺癌患者预后评估的 AUC 高于 lncRNA ANRIL、CNOT2 单独检测, 差异有统计学意义($Z = 4.482, 4.632$, 均 $P < 0.001$)。见表 4。

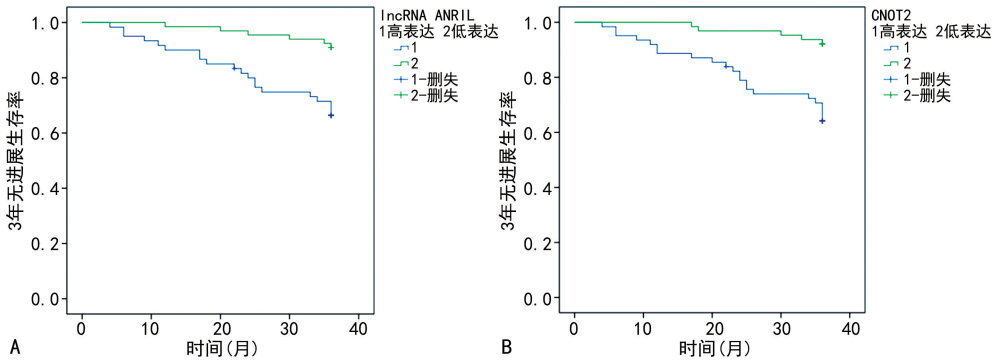
表 1 血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

参数	<i>n</i>	lncRNA ANRIL(表达量)			CNOT2(ng/L)		
		水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	水平	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			1.281	0.203		1.420	0.158
<70	61	3.08±0.34			116.13±22.67		
≥70	65	3.16±0.36			122.14±24.70		
高血压			1.338	0.183		1.691	0.093
有	44	3.18±0.34			124.07±22.49		
无	82	3.09±0.37			116.63±24.08		
糖尿病			1.386	0.168		1.864	0.065
有	28	3.20±0.36			126.65±21.90		
无	98	3.10±0.33			117.11±24.41		
肿瘤最大径(cm)			0.818	0.415		1.527	0.129
>2	75	3.14±0.32			121.90±24.51		
≤2	51	3.09±0.36			115.31±22.67		
病理类型			1.457	0.148		1.121	0.265
浸润性	54	3.17±0.36			121.96±23.16		
非浸润性	72	3.08±0.33			117.18±24.09		
TNM 分期 ^a			687.033	<0.001		63.912	<0.001
Ⅰ期	34	2.01±0.23			94.78±20.12		
Ⅱ期	40	2.51±0.28			104.78±22.70		
Ⅲ期	52	4.32±0.37			146.33±24.61		

续表 1 血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

参数	n	lncRNA ANRIL(表达量)			CNOT2(ng/L)		
		水平	t/F	P	水平	t/F	P
组织学分级 ^b			704.141	<0.001		64.832	<0.001
I 级	36	1.71±0.31			89.21±18.65		
II 级	42	2.72±0.35			116.68±22.45		
III 级	48	4.53±0.38			143.98±23.56		
分子分型 ^c			1.582	0.199		0.880	0.455
Luminal A 型	42	3.05±0.30			116.15±22.68		
Luminal B 型	36	3.10±0.33			117.29±23.31		
HER2 型	28	3.19±0.37			122.22±24.12		
三阴性型	20	3.21±0.34			125.00±24.50		

注:^a 参考第八版美国癌症联合会制定的 TNM 分期标准^[7]; ^b 参考 2012 年 WHO 乳腺肿瘤分类进行组织学分级^[8]; ^c 参考 2021 年《国际乳腺癌治疗专家共识》进行分子分型^[9]。



注:A 为 lncRNA ANRIL 高、低表达组 3 年无进展生存率;B 为 CNOT2 高、低表达组 3 年无进展生存率。

图 1 K-M 曲线分析血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平对老年乳腺癌预后的影响

表 2 单因素 Cox 回归分析

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	≥ 70 岁 vs. < 70 岁	0.242	0.113	2.502	0.340	1.274	0.944~1.719
高血压	有 vs. 无	0.178	0.109	2.667	0.313	1.195	0.965~1.479
糖尿病	有 vs. 无	0.132	0.112	1.389	0.551	1.141	0.916~1.421
肿瘤最大径	> 2 cm vs. ≤ 2 cm	0.221	0.128	2.981	0.199	1.247	0.971~1.603
病理类型	浸润性 vs. 非浸润性	0.168	0.131	1.645	0.428	1.183	0.915~1.529
分子分型	三阴性型 vs. 其他	0.380	0.252	2.274	0.281	1.462	0.892~2.396
组织学分级	III 级 vs. I~II 级	0.464	0.162	8.204	<0.001	1.590	1.158~2.185
TNM 分期	III 期 vs. I~II 期	0.551	0.180	9.370	<0.001	1.735	1.219~2.469
lncRNA ANRIL	原值录入	0.602	0.171	12.394	<0.001	1.826	1.306~2.553
CNOT2	原值录入	0.568	0.154	13.604	<0.001	1.765	1.305~2.387

表 3 多因素 Cox 回归分析

因素	B	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
TNM 分期 III 期	0.421	0.145	8.430	<0.001	1.523	1.147~2.024
组织学分级 III 级	0.384	0.136	7.972	<0.001	1.468	1.125~1.917
lncRNA ANRIL	0.307	0.141	4.741	<0.001	1.359	1.031~1.792
CNOT2	0.491	0.203	5.850	<0.001	1.634	1.098~2.432

表 4 血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平对老年乳腺癌预后的评估价值

指标	AUC	95 %CI	截断值	灵敏度	特异度	约登指数	P
lncRNA ANRIL	0. 855	0. 813~0. 899	4. 34	0. 712	0. 905	0. 617	<0. 001
CNOT2	0. 840	0. 790~0. 878	130. 63 ng/L	0. 728	0. 912	0. 640	<0. 001
联合检测	0. 931	0. 891~0. 962	—	0. 904	0. 853	0. 757	<0. 001

注：—表示无数据。

3 讨 论

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤。手术联合辅助化疗及放疗能有效提高患者的生存率,但老年患者身体状况差,基础疾病多,对手术及放化疗治疗的耐受性较低^[10]。研究老年乳腺癌发生发展的机制,寻找能准确评估老年乳腺癌预后的指标,并积极的治疗,可改善患者的生存预后。

lncRNA ANRIL 基因位于人类染色体 9p21, 包含 19 个外显子,其能编码产生 lncRNA,参与细胞增殖及凋亡过程的调控。研究表明,在胶质瘤、乳腺癌及肺癌等肿瘤中 lncRNA ANRIL 表达上调,其能上调性别决定区 Y 框蛋白 9 的表达,促进肿瘤细胞增殖、侵袭、转移,抑制细胞凋亡的发生^[11]。本研究中,老年乳腺癌患者血清 lncRNA ANRIL 水平升高,与既往研究结果一致^[12],提示 lncRNA ANRIL 参与乳腺癌的肿瘤进程。分析其原因,乳腺癌中 lncRNA ANRIL 基因 rs1333045 位点的单核苷酸多态性(TT 基因型)能够显著上调 lncRNA ANRIL 的表达,增加乳腺癌的发生风险^[13]。本研究中,TNM 分期Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级患者血清 lncRNA ANRIL 升高更明显,提示 lncRNA ANRIL 能够促进乳腺癌的进展。既往有学者在乳腺癌细胞系中也证实 lncRNA ANRIL 表达显著升高,其能与微小 RNA-125a 竞争性结合,上调糖酵解过程的关键酶烯醇化酶的表达,促进癌细胞糖酵解过程,促进癌细胞恶性增殖,并增强癌细胞化疗耐药性^[14]。另有学者在甲状腺癌中报道,lncRNA ANRIL 的过表达可通过降低细胞周期蛋白依赖性激酶抑制因子 p15 的表达,激活转化生长因子-β/SMAD 信号通路,促进癌细胞的侵袭和转移,导致肿瘤恶性进展^[15]。本研究中,血清 lncRNA ANRIL 高表达的老年乳腺癌患者预后较差。分析其原因,丝氨酸/精氨酸富集剪接因子 3 能够促进胰腺癌细胞中 lncRNA ANRIL 的 N6 甲基腺苷修饰,lncRNA ANRIL 的表达上调能够与组蛋白甲基化酶 EZH2 形成复合物,增强 DNA 同源重组修复能力,促进癌症化疗耐药性形成,导致患者不良预后^[16]。有研究利用自组装的方法合成新型聚合物纳米颗粒,制备负载靶向 lncRNA ANRIL siRNA 纳米粒子,其能抑制微小 RNA-203a 及其下游基因的表达,增加自然杀伤细胞和 T 细胞的免疫浸润,抑制肿瘤的进展,改善动物的生存率^[17]。

CNOT2 位于人类染色体 12q15, 参与形成

CCR4-NOT 转录复合物并能与组蛋白脱乙酰酶相互作用,作为 RNA 聚合酶Ⅱ转录的阻遏物发挥作用。有研究表明,结直肠癌中 CNOT2 表达显著升高,其能结合中线相互作用蛋白 1,抑制 p53 的激活,抑制结直肠癌细胞的凋亡,促进肿瘤进展^[18]。本研究中,老年乳腺癌患者血清 CNOT2 表达升高,其原因与 CNOT2 mRNA 的稳定性增加有关。有研究表明,乳腺癌细胞 MDA-MB-231 中 miR-361-35p 和 miR-3916 表达下调,导致其不能结合癌细胞中 CNOT2 mRNA,导致 CNOT2 mRNA 稳定性增加及表达上调,激活下游 Wnt 信号通路,促进癌细胞的侵袭转移^[19]。本研究中,TNM 分期Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级患者血清 CNOT2 显著升高,表明 CNOT2 参与促进乳腺癌的进展。研究表明,乳腺癌 MDA-MB-231 细胞中 CNOT2 的表达上调能够上调血管内皮生长因子 A 和基质金属蛋白酶 4 的表达,继而促进肿瘤血管新生和肿瘤的侵袭转移,导致肿瘤恶性进展^[20]。此外,有学者在肺癌中发现,CNOT2 的过度表达能够磷酸化激活同源区 2 结构域的磷酸酶-1,激活下游信号传导和转录激活子 3 信号通路,抑制癌细胞的凋亡,导致肿瘤进展^[21]。本研究中,血清 CNOT2 是老年乳腺癌患者预后的危险因素,表明血清 CNOT2 有利于评估老年乳腺癌患者的预后。分析其原因,CNOT2 高表达的癌细胞侵袭能力强,肿瘤易发生复发和转移,增加肿瘤术后进展的风险。研究表明,CNOT2 能够与 miR-409-3p 结合,上调 Twist 家族 BHLH 转录因子的表达,促进乳腺癌细胞上皮间质转化的发生,导致乳腺癌细胞的增殖、侵袭和迁移能力增强^[22]。另外,CNOT2 的表达能够上调肿瘤中 c-Myc 的表达,增加癌细胞对 5-氟尿嘧啶的耐药性,而利用苦瓜子提取物抑制 CNOT2 的表达后,c-Myc 蛋白的稳定性降低,癌细胞对 5-氟尿嘧啶的敏感性增加,促进癌细胞的凋亡^[23]。本研究中,血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 联合检测对老年乳腺癌预后评估的 AUC 高于 lncRNA ANRIL、CNOT2 单独检测,联合检测的灵敏度和特异度分别为 0. 904、0. 853,表明通过联合检测血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平有助于评估老年乳腺癌患者的预后,辅助临床进行预后评估。

综上所述,老年乳腺癌患者血清 lncRNA ANRIL 与 CNOT2 表达上调,与 TNM 分期、组织学分级有关,均参与乳腺癌肿瘤的恶性进展。TNM 分期Ⅲ期、组织学分级Ⅲ级、血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 是

影响老年乳腺癌预后的危险因素。血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 联合检测对老年乳腺癌预后具有较高的评估价值,临床医生可参考血清 lncRNA ANRIL、CNOT2 水平,对患者预后进行风险评估,以采取个体化的治疗方案,改善患者临床预后。本研究的局限是未对老年乳腺癌患者血清 lncRNA ANRIL 与 CNOT2 水平进行动态监测及评估,未来二者能否成为新的评估患者肿瘤复发进展的血清标志物,值得今后深入研究。

参考文献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.

[2] 熊荣勤, 吴俊莉. 中老年乳腺癌患者改良根治术后应用抗雌激素药物治疗对子宫内膜超声表现的影响[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(2): 284-286.

[3] KONG Y, HSIEH C H, ALONSO L C. ANRIL: a lncRNA at the CDKN2A/B locus with roles in cancer and metabolic disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9(9): 405-414.

[4] SUN C, SHEN C, ZHANG Y, et al. LncRNA ANRIL negatively regulated chitooligosaccharide-induced radiosensitivity in colon cancer cells by sponging miR-181a-5p [J]. Adv Clin Exp Med, 2021, 30(1): 55-65.

[5] NICETA M, PIZZSI S, INZANA F, et al. Delineation of the clinical profile of CNOT2 haploinsufficiency and overview of the IDNADFS phenotype [J]. Clin Genet, 2023, 103(2): 156-166.

[6] LEE J, JUNG J H, HWANG J, et al. CNOT2 is critically involved in atorvastatin induced apoptotic and autophagic cell death in Non-Small cell lung cancers[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(10): 1470-1481.

[7] TANAKA R, YAMAGISHI Y, KOIWA T, et al. Comparison between AJCC 8th prognostic stage and UICC anatomical stage in patients with primary breast cancer: a single institutional retrospective study[J]. Breast Cancer, 2020, 27(6): 1114-1125.

[8] FRANK G A, DANILOVA N V, ANDREEVA I, et al. WHO classification of tumors of the breast, 2012 [J]. Arkh Patol, 2013, 75(2): 53-63.

[9] BURSTEIN H J, CURIGLIANO G, THURLIMANN B, et al. Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen international consensus guidelines for treatment of early breast cancer 2021[J]. Ann Oncol, 2021, 32(10): 1216-1235.

[10] JACOBS A T, MARTINEZ C D, ROSE M M, et al. Targeted therapy for breast cancer: an overview of drug classes and outcomes[J]. Biochem Pharmacol, 2022, 20(4): 1152-1169.

[11] SUN Y, JING Y, ZHANG Y. Serum lncRNA-ANRIL and SOX9 expression levels in glioma patients and their rela-

tionship with poor prognosis[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 287-293.

[12] ALKHATHAMI A G, HADI A, ALFAIFI M, et al. Serum-Based lncRNA ANRIL, TUG1, UCA1, and HIT expressions in breast cancer patients [J]. Dis Markers, 2022, 20(2): 997-1002.

[13] KHORSHIDI H R, TAHERI M, NOROOZI R, et al. ANRIL genetic variants in iranian breast cancer patients [J]. Cell J, 2017, 19(Suppl 1): 72-78.

[14] MA J, ZHAO W, ZHANG H, et al. Long non-coding RNA ANRIL promotes chemoresistance in triple-negative breast cancer via enhancing aerobic glycolysis [J]. Life Sci, 2022, 306: 120810.

[15] ZHAO J J, HAO S, WANG L L, et al. Long non-coding RNA ANRIL promotes the invasion and metastasis of thyroid cancer cells through TGF-beta/Smad signaling pathway[J]. Oncotarget, 2016, 7(36): 57903-57918.

[16] WANG Z W, PAN J J, HU J F, et al. SRSF3-mediated regulation of N6-methyladenosine modification-related lncRNA ANRIL splicing promotes resistance of pancreatic cancer to gemcitabine [J]. Cell Rep, 2022, 39(6): 1108-1113.

[17] WANG T, LI P, WAN T, et al. TIGIT/PVR and LncRNA ANRIL dual-targetable PAMAM polymeric nanoparticles efficiently inhibited the hepatoma carcinoma by combination of immunotherapy and gene therapy[J]. J Drug Target, 2021, 29(7): 783-791.

[18] JUNG J H, LEE D, KO H M, et al. Inhibition of CNOT2 induces apoptosis via MID1IP1 in colorectal cancer cells by activating p53 [J]. Biomolecules, 2021, 11(10): 1492-1506.

[19] SOHN E J. MiRNA 3613-5p and MiRNA 3916 rescued the inhibition of cell migration in CNOT2 depleted MDA-MD-231 cells [J]. Transl Cancer Res, 2020, 9(8): 4542-4549.

[20] SOHN E J, JUNG D B, LEE H, et al. CNOT2 promotes proliferation and angiogenesis via VEGF signaling in MDA-MB-231 breast cancer cells [J]. Cancer Lett, 2018, 412(8): 88-98.

[21] KIM E O, KANG S E, CHOI M, et al. CCR4-NOT transcription complex subunit 2 regulates TRAIL sensitivity in non-small-cell lung cancer cells via the STAT3 pathway [J]. Int J Mol Med, 2020, 45(2): 324-332.

[22] SU Q, SHEN H, GU B, et al. Circular RNA CNOT2 knockdown regulates twist family BHLH transcription factor via targeting microRNA 409-3p to prevent breast cancer invasion, migration and epithelial-mesenchymal transition [J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 9058-9069.

[23] JEE W, KO H M, PARK D I, et al. Momordicae semen inhibits migration and induces apoptotic cell death by regulating c-Myc and CNOT2 in human pancreatic cancer cells [J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 12800-12812.