

• 论 著 •

三阴性乳腺癌血清外泌体和组织中 lncRNA TINCR 的表达及临床意义*

潘帆帆¹, 郑明华², 邓华红²

三二〇一医院: 1. 病理科; 2. 甲乳外科, 陕西汉中 723000

摘要:目的 探讨长链非编码 RNA(lncRNA)组织分化诱导非蛋白编码(TINCR)在三阴性乳腺癌(TN-BC)患者血清外泌体和组织中的表达情况,探讨其表达水平与 TNBC 发生、发展的关系。方法 选取该院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 83 例 TNBC 患者作为 TNBC 组,再选取同期就诊的 62 例非 TNBC 的乳腺癌患者作为非 TNBC 组,60 例体检健康者作为对照组,检测机体血清外泌体和癌组织中 lncRNA TINCR 表达情况,分析 lncRNA TINCR 在血清外泌体和癌组织中表达的相关性,分析血清外泌体和癌组织中 lncRNA TINCR 表达与患者临床特征及预后的关系,绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血清外泌体 lncRNA TINCR 表达对 TNBC 的诊断价值。结果 TNBC 组血清外泌体中 lncRNA TINCR 表达水平高于非 TNBC 患者和对照组($P<0.05$),非 TNBC 组血清外泌体中 lncRNA TINCR 表达水平高于对照组($P<0.05$);TNBC 患者癌组织中 lncRNA TINCR 表达水平明显高于 TNBC 患者癌旁组织和非 TNBC 患者癌组织($P<0.05$);Pearson 相关性结果显示,癌组织与血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平呈正相关($P<0.05$);血清外泌体和癌组织中 lncRNA TINCR 表达水平升高与 TNBC 患者肿瘤 T 分期、N 分期和分级有关($P<0.05$);ROC 曲线结果显示,血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平诊断 TNBC 曲线下面积为 0.772;截止随访时间 TNBC 患者总生存率为 85.54%,共死亡 12 例,其中癌组织 lncRNA TINCR 高表达患者死亡率高于低表达患者($P<0.05$)。死亡患者癌组织和血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平平均高于生存患者($P<0.05$)。结论 血清外泌体和癌组织 lncRNA TINCR 在 TNBC 患者中表达上调,对 TNBC 诊断和病情判断具有一定的应用价值。

关键词:三阴乳腺癌; 长链非编码 RNA; 组织分化诱导非蛋白编码; 血清外泌体
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.07.008 **中图法分类号:**R446.8
文章编号:1673-4130(2023)07-0808-06 **文献标志码:**A

Expression and clinical significance of lncRNA TINCR in serum exosomes
and tissues of triple negative breast cancer*

PAN Fanfan¹, ZHENG Minghua², DENG Huahong²

1. Department of Pathology; 2. Department of Thyroid and Breast Surgery, 3201 Hospital,
Hanzhong, Shaanxi 723000, China

Abstract: Objective To investigate the expression of long non-coding RNA (lncRNA) tissue differentiation induced non-protein coding (TINCR) in serum exosomes and tissues of patients with triple negative breast cancer (TNBC), and to explore the relationship between its expression level and the occurrence and development of TNBC. **Methods** A total of 83 patients with TNBC admitted to the hospital from January 2017 to January 2019 were selected as the TNBC group, 62 non-TNBC breast cancer patients were selected as the non-TNBC group, and 60 healthy physical examination subjects were selected as the control group. The expression of lncRNA TINCR in serum exosomes and cancer tissues was detected, the correlation between the expression of lncRNA TINCR in serum exosomes and cancer tissues was analyzed, and the relationship between the expression of lncRNA TINCR in serum exosomes and cancer tissues and the clinical characteristics and prognosis of patients was analyzed, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the diagnostic value of lncRNA TINCR expression in serum exosomes for TNBC. **Results** The expression level of lncRNA TINCR in serum exosomes of TNBC group was higher than that of non-TNBC group and control group ($P<0.05$). The expression level of lncRNA TINCR in serum exosomes of non-TNBC group was higher than that of control group ($P<0.05$). The expression level of lncRNA TINCR in cancer

* 基金项目: 陕西省卫生计生计划生育委员会科学技术基金项目(2018SF-231)。
作者简介: 潘帆帆, 女, 住院医师, 主要从事肿瘤病理诊断方向的研究。

tissues of TNBC patients was significantly higher than that in adjacent tissues of TNBC patients and cancer tissues of non-TNBC patients ($P < 0.05$). Pearson correlation showed that there was a significant positive correlation between the expression level of lncRNA TINCR in cancer tissues and serum exosomes ($P < 0.05$). The increased expression of lncRNA TINCR in serum exosomes and cancer tissues was associated with T stage, N stage and grade of TNBC patients ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the area under the curve of the expression level serum lncRNA TINCR for diagnosing TNBC was 0.772. By the follow-up time, a total of 12 TNBC patients died, with an overall survival rate of 85.54%. The mortality of patients with high expression of lncRNA TINCR in cancer tissue was higher than that of patients with low expression ($P < 0.05$). The expression level of lncRNA TINCR in cancer tissues and serum exocrine tissues of dead patients was higher than that of survivors ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of lncRNA TINCR in serum exosomes and cancer tissues is up-regulated in TNBC patients, which has certain application value for TNBC diagnosis and disease judgment.

Key words: triple negative breast cancer; long non-coding RNA; tissue differentiation induces non-protein coding; serum exosome

近年来,乳腺癌的发病率呈快速增长趋势,据统计 2020 年全球乳腺癌的发病率为 11.7%,已高居所有恶性肿瘤的首位,严重威胁着患者的身心健康^[1]。其中三阴性乳腺癌(TNBC)是目前乳腺癌中治疗最为棘手的一种类型,其死亡率高,且最容易复发;由于其特殊的分子表型,TNBC 对内分泌治疗和靶向治疗均不敏感,常规术后辅助化疗疗效也不太理想,因此整体上预后相对较差^[2-3]。越来越多的证据表明,长链非编码 RNA(lncRNA)等生物活性分子参与机体肿瘤疾病的发生和发展过程,具有基因表达调控、细胞周期控制、参与信号转导途径等众多生物学功能^[4]。有研究表明,lncRNA 在 TNBC 的增殖、侵袭和转移过程中发挥调控作用^[5]。组织分化诱导非蛋白编码(TINCR)是一种在表皮组织中诱导关键分化基因所需的 lncRNA,在调控细胞增殖、分化和细胞凋亡方面发挥重要作用,研究发现,其在 TNBC 患者血清中异常表达,可能是一种与患者预后相关的标志物^[6]。为此本文通过检测 lncRNA TINCR 在 TNBC 患者血清外泌体和组织中的表达情况,进一步探讨其表达水平与 TNBC 发生、发展的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院 2017 年 1 月至 2019 年 1 月收治的 83 例 TNBC 患者作为 TNBC 组,同期选取 62 例非 TNBC 的乳腺癌患者作为非 TNBC 组。纳入标准:(1)乳腺癌患者符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)》^[7]的诊断标准,TNBC 患者符合雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)均为阴性的标准;(2)接受乳腺癌根治术或姑息性手术,并留取手术标本;(3)年龄 >18 岁;(4)知情同意,并签署知情同意书。排除标准:(1)入组前接受过放化疗、免疫治疗等;(2)入组前有激素药物治疗史;(3)合并感染性疾病、内分泌疾病;(4)合

并其他恶性肿瘤;(5)合并心、肝、肾严重病变。TNBC 患者年龄 36~60 岁,平均 (44.36 ± 5.27) 岁;根治性手术 51 例,姑息性手术 32 例。非 TNBC 患者年龄 37~61 岁,平均 (46.76 ± 7.21) 岁;根治性手术 42 例,姑息性手术 20 例。再同期选取 60 例体检健康者作为对照组,对照组年龄 35~63 岁,平均 (43.69 ± 7.08) 岁。研究经本院伦理委员会批准同意。

1.2 方法

1.2.1 生物学信息数据分析 lncRNA 芯片数据集(GSE156144)从 GEO 下载,用 GEO2R 在线分析工具获取相应的数据,利用 Excel 工具筛选每个数据集中 $P < 0.05$ 且 $|\log_2(\text{Fold Change})| > 1$ 的 lncRNAs。

1.2.2 标本采集 血液标本:用 EDTA 真空采血管收集 TNBC、非 TNBC 患者术前和对照组体检当日清晨 7 点左右空腹静脉血液标本 7 mL,静置 0.5 h 后使用离心机以 3 000 r/min 的转速离心 20 min,分离并留取血清, -80°C 保存备用。组织标本:取 TNBC、非 TNBC 癌患者手术标本,置于液氮冷冻 60 min,余下标本用甲醛水溶液(10%)固定后石蜡包埋,并制成 4 μm 切片,取部分标本进行组织匀浆, -80°C 保存备用。

1.2.3 血清外泌体提取和鉴定 超速离心法获取外泌体,取血清标本采用离心 10 000 $\times g$ 离心 30 min 去除细胞碎片和囊泡,取上清液加适量磷酸缓冲盐溶液(PBS)稀释后低温离心(110 000 $\times g$)70 min 获得沉淀,加入 PBS 后重复离心一次,获得沉淀即为外泌体。取 30 μL 重悬液置于电镜专用铜网上,室温静置 2 min,磷钨酸(浓度 2%)20 μL 负染 10 min 后,使用透射电子显微镜观察双层膜颗粒。应用蛋白印迹法检测外泌体蛋白,凯基全蛋白提取试剂提取外泌体中的内蛋白加入裂解液冰上裂解 5 min, 4°C 14 000 $\times g$ 离心 15 min 取上清液,采用凯基 Bradford 蛋白定量试剂盒测量标本浓度,SDS-PAGE 法电泳分离,使用半干

法将目标蛋白条转移至聚偏二氟乙烯膜上,加入 TSG101 抗体(按 1:2 000 稀释)和 CD9(按 1:1 000 稀释)孵育过夜,电化学发光法分析目标条带,Image J 软件量化灰度值。

1.2.4 实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)检测 lncRNA TINCR 表达 提取血清外泌体和组织中的总 RNA:取 750 μ L TRIzol-LS 裂解 250 μ L 外泌体悬液,后用 200 μ L 氯仿使裂解液发生相分离后取上层液体加入异丙醇沉淀其中的 RNA,再经 75%乙醇洗涤 RNA,检测其浓度与纯度,并按照 PrimeScript RT reagent kit 试剂盒说明书提供的方法操作,合成 cDNA,反应条件为 16 $^{\circ}$ C 30 min,再 42 $^{\circ}$ C 30 min,最后 85 $^{\circ}$ C 5 min。取适量标本放入 0.2 mL PCR 反应管中,按步骤加入反应试剂、引物(正向:5'-ATCCTCAGT-GAGTTCTCCCG-3';反向:5'-CTTTGCCATCACT-GCCATTA-3'),采用 qRT-PCR 法进行扩增,反应条件为 95 $^{\circ}$ C 预变性 15 min,95 $^{\circ}$ C 变性 30 s,63 $^{\circ}$ C 退火 30 s,72 $^{\circ}$ C 延伸 40 s,45 个循环,72 $^{\circ}$ C 延伸 10 min,以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta C_t}$ 法计算 lncRNA TINCR 的相对表达量。

1.3 统计学处理 采用 GEPIA 数据库分析 lncRNA TINCR 在乳腺癌组织和癌旁组织中的差异表达;其他数据采用 SPSS21.0 统计学软件进行分析,计数资料以频数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐,两组间比较采用独立样本 t 检验;采用 Pearson 相关分析血清外泌体与癌组织中 lncRNA TINCR 表达的相关性;绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析 lncRNA TINCR 表达对 TNBC 的诊断效能;采用 Kaplan-Meier 分析 lncRNA TINCR 表达与患者预后的关系,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

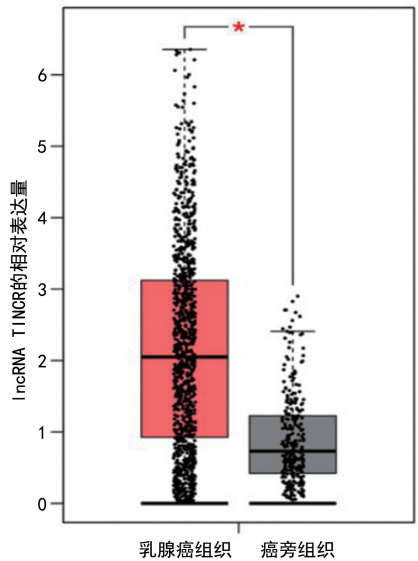
2 结 果

2.1 GEO 数据库检索结果 GEO 数据库检索结果表明,lncRNA TINCR 在乳腺癌组织中表达上调,是在乳腺癌中表达异常的 lncRNAs,见图 1。

2.2 血清外泌体和癌组织中 lncRNA TINCR 表达情况 血清外泌体中 lncRNA TINCR 表达水平在 TNBC 组、非 TNBC 组和对照组之间差异有统计学意义($P<0.05$),TNBC 组血清外泌体中 lncRNA TINCR 表达水平高于非 TNBC 组和对照组($P<0.05$),非 TNBC 组血清外泌体中 lncRNA TINCR 表达水平高于对照组($P<0.05$)。TNBC 患者癌组织中 lncRNA TINCR 表达水平(2.47 ± 0.69),明显高于 TNBC 患者癌旁组织(1.72 ± 0.34)和非 TNBC 患者癌组织(2.12 ± 0.67)($t=8.257、3.059,P<0.05$)。见表 1。

2.3 癌组织与血清外泌体 lncRNA TINCR 表达的

相关性分析 Pearson 相关性显示,癌组织与血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平呈正相关($r=0.797,P<0.05$)。



注: * 表示 $P<0.05$ 。

图 1 lncRNA TINCR 在乳腺癌中的表达情况

表 1 3 组受试对象血清外泌体 lncRNA TINCR 表达情况($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	血清外泌体
TNBC 组	83	2.33 ± 0.75^{ab}
非 TNBC 组	62	1.97 ± 0.53^a
对照组	60	1.51 ± 0.35
<i>F</i>		32.956
<i>P</i>		<0.001

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与非 TNBC 组比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 TNBC 患者血清外泌体和癌组织中 lncRNA TINCR 表达与临床特征之间的关系 结果显示,不同肿瘤 T 分期、N 分期和组织学分级的 TNBC 患者血清外泌体和癌组织中 lncRNA TINCR 表达水平比较差异有统计学意义($P<0.05$),不同年龄、肿瘤最大径、家族史、合并高血压或合并糖尿病的患者血清外泌体和癌组织中 lncRNA TINCR 表达水平比较差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.5 血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平诊断 TNBC 的 ROC 曲线分析 ROC 曲线显示,血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平诊断 TNBC 曲线下面积为 0.772,95%CI 为 0.584~0.941,见图 2。

2.6 癌组织和血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平与患者预后的关系及生存分析 所有 TNBC 患者随访(每 6 个月门诊或电话随访 1 次)至 2022 年 1 月,出现死亡病例截止随访,期间无失访病例,共死亡 12 例,其中根治性手术 2 例,姑息性手术 10 例。以 lncRNA TINCR 在 TNBC 患者表达水平中值分组,lncRNA

cRNA TINCR 表达水平在中值及以上定为高表达，反之定为低表达(癌组织中表达水平中值为 2.45，血清外泌体中表达水平中值为 2.29)，其中癌组织 ln-

cRNA TINCR 高表达患者死亡率高于低表达患者 ($P<0.05$)，TNBC 患者总生存率为 85.54% (71/83)，见表 3、图 3。

表 2 TNBC 患者血清外泌体和癌组织中 lncRNA TINCR 表达与临床特征间的关系($\bar{x}\pm s$)

项目	<i>n</i>	血清外泌体 lncRNA TINCR	<i>t</i>	<i>P</i>	癌组织 lncRNA TINCR	<i>t</i>	<i>P</i>
年龄(岁)							
≥50	31	2.31±0.69	0.186	0.853	2.46±0.65	0.132	0.896
<50	52	2.34±0.72			2.48±0.68		
T 分期(期)							
T1	37	2.15±0.65	2.119	0.037	2.27±0.63	2.455	0.016
T2~T4	46	2.47±0.71			2.63±0.69		
N 分期(期)							
N0	39	2.08±0.61	3.160	0.002	2.19±0.61	3.593	0.001
N1~N2	44	2.55±0.73			2.72±0.72		
组织学分级(级)							
1	25	2.06±0.62	2.381	0.020	2.17±0.64	2.605	0.011
2~3	58	2.45±0.71			2.60±0.71		
肿瘤最大径(cm)							
≥2	31	2.37±0.76	0.405	0.686	2.51±0.71	0.435	0.665
<2	52	2.31±0.58			2.45±0.54		
绝经							
是	35	2.36±0.74	0.319	0.751	2.52±0.73	0.596	0.553
否	48	2.31±0.68			2.43±0.64		
家族史							
有	12	2.38±0.74	0.283	0.778	2.61±0.73	0.765	0.446
无	71	2.32±0.67			2.45±0.66		
合并高血压							
有	14	2.37±0.76	0.246	0.806	2.60±0.67	0.740	0.462
无	69	2.32±0.68			2.44±0.75		
合并糖尿病							
有	8	2.39±0.68	0.250	0.803	2.53±0.74	0.278	0.782
无	75	2.32±0.76			2.46±0.67		

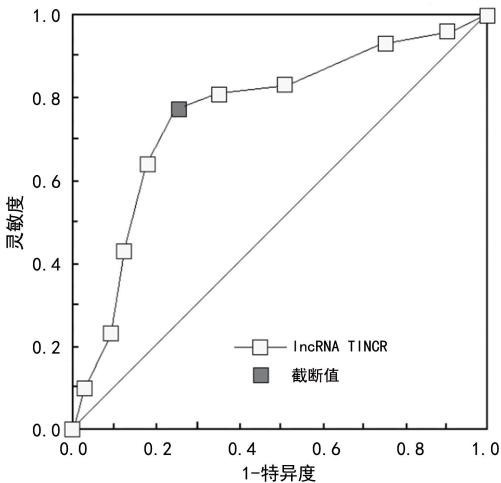
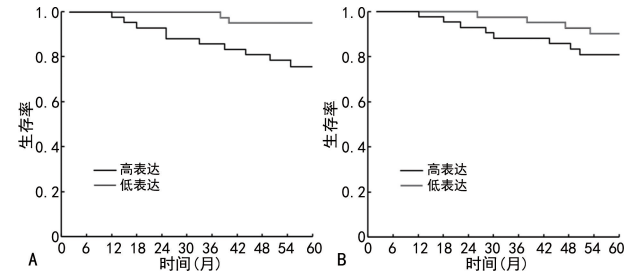


图 2 血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平诊断 TNBC 的 ROC 曲线

表 3 癌组织和血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平与患者预后的关系及生存分析[$n(\%)$]

lncRNA TINCR	<i>n</i>	生存	死亡	χ^2	<i>P</i>
癌组织					
高表达	42	32(76.19)	10(23.81)	4.056	0.044
低表达	41	39(95.12)	2(4.99)		
血清外泌体					
高表达	42	34(80.95)	8(19.05)	3.504	0.061
低表达	41	37(90.24)	4(9.76)		

2.7 不同预后患者癌组织和血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平比较 死亡患者的癌组织和血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平均高于生存患者 ($P<0.05$)，见表 4。



注:A 为不同癌组织 lncRNA TINCR 表达水平患者的生存情况;B 为不同血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平患者的生存情况。

图 3 癌组织和血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平与患者预后的关系

表 4 不同预后患者癌组织和血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)			
组别	n	癌组织	血清外泌体
生存组	71	2.40±0.67	2.28±0.56
死亡组	12	2.86±0.63	2.64±0.61
t		2.217	2.034
P		0.029	0.045

3 讨 论

TNBC 是乳腺癌中具有异质性的一类疾病,其病理组织学分级较差,复发率和转移率均较高,整体上 5 年生存率较低,尤其是晚期的 TNBC 患者生存率不足 13%,是一类严重危害女性身心健康的疾病^[8-10]。研究发现,包括 TNBC 在内的所有癌症均是由原癌基因激活或(和)抑癌基因失活双重事件作用的结果,人体有众多的生物活性分子在肿瘤疾病中扮演着促癌基因或抑癌基因的作用^[11-12]。lncRNA 是近年来临床肿瘤领域研究的热点,越来越多的证据表明该类物质通过与其靶分子作用促进了肿瘤的发生和发展,并分别表现出促癌特征和抑癌特征,其中多数促癌特征的 lncRNA 通过靶向相关的微小 RNA(miRNA),调控其表达。张珊^[13]的研究发现,lncRNA TINCR 在结直肠癌、胃癌、鳞状细胞癌、膀胱癌、乳腺癌、肝细胞癌和黑色素瘤中表达异常,lncRNA TINCR 与多种分子相互作用而影响基因转录及转录后过程,可加速肿瘤发展。具有抑癌特征的 lncRNA 的表达下调和缺失也可通过负向调控致癌基因,促进 TNBC 的发生和发展^[14-15],然而仍有较多的 lncRNA 在 TNBC 中的作用不明确,需要进一步明确 lncRNA 在 TNBC 中的作用机制。

本研究发现,TNBC 患者癌组织中 lncRNA TINCR 表达水平明显高于 TNBC 患者癌旁组织和非 TNBC 患者癌组织,同时 TNBC 患者血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平也明显较高,且癌组织与血清外泌体 lncRNA TINCR 表达水平呈正相关,这说明 lncRNA TINCR 在 TNBC 患者机体中表达上调,

其诱发 TNBC 的机制可能是 lncRNA TINCR 表达水平上调通过靶向相关分子发挥着促癌的作用。lncRNA TINCR 表达情况在乳腺癌患者中存在一定争议,江国斌等^[16]研究发现,lncRNA TINCR 可作为致癌基因或抑癌基因参与多种肿瘤的增殖、侵袭和迁移等过程,在肝癌、食管鳞癌中表现致癌基因特征,促进肿瘤细胞的浸润和转移,而在结直肠癌中则发挥着抑制癌细胞增殖和侵袭的作用,同时有研究发现,lncRNA TINCR 可通过靶向 miR-544a/FBXW7 抑制人乳腺癌细胞增殖、侵袭,促进人乳腺癌细胞的凋亡。由此可见,lncRNA TINCR 在致癌的过程中具有双重功能,有研究指出,lncRNA TINCR 与人类恶性肿瘤进展有关,但其发挥作用的分子机制仍然难以捉摸,特别是在乳腺癌中,研究发现,lncRNA TINCR 在人类乳腺癌组织中表达上调,lncRNA TINCR 敲低可抑制肿瘤发生,lncRNA TINCR 可将 DNMT1 招募到 miR-503-5p 位点启动子,这增加了甲基化并抑制了 miR-503-5p 的转录表达,lncRNA TINCR 还具有竞争性内源性 RNA 的功能,通过靶向 miR-503-5p 上调表皮生长因子受体(EGFR)表达,此外 lncRNA TINCR 刺激 EGFR 下游的 JAK2-STAT3 信号传导^[17]。研究发现,高水平的 lncRNA TINCR 可以促进乳腺癌细胞的增殖和转移,而 lncRNA TINCR 的表达下调则可诱导 G1~G0 停滞和凋亡^[18]。在 GUO 等^[19]研究中发现,lncRNA TINCR 可能通过海绵 miR-589-3p 来抑制乳腺癌细胞中的 IGF1R-Akt 通路活化,从而促进癌细胞的增殖、迁移和侵袭。然而在 TNBC 患者中存在不同的结果,WANG 等^[20]研究中发现,lncRNA TINCR 表达水平在 TNBC 患者血清中上调,并与患者的肿瘤分级和临床阶段等临床病理特征存在密切关系。本研究发现,lncRNA TINCR 表达水平诊断 TNBC 的曲线下面积为 0.772,这提示 lncRNA TINCR 表达水平上调与 TNBC 发生有关,且对 TNBC 的诊断有一定的价值。此外本研究数据还发现,T2~T4 期、N1~N2 期、2~3 级 TNBC 患者血清外泌体和癌组织中 lncRNA TINCR 表达水平明显高于 T1 期、N0 期和 1 级患者,说明随着 TNBC 的进展,TNBC 患者血清外泌体和癌组织中 lncRNA TINCR 表达水平进一步上调,并提示 lncRNA TINCR 表达水平升高可促进 TNBC 的恶性生物学行为。ZHANG 等^[21]研究中指出,lncRNA-miRNA 形成的分子模块失衡可促进 TNBC 患者肿瘤的转移,同时研究发现,lncRNA TINCR 和 miR-761 表达在早期 TNBC 患者的血清中均上调;lncRNA TINCR 或 miR-761 表达下调可抑制 TNBC 细胞的转移电位(细胞迁移、侵袭和上皮间质转化),而 lncRNA TINCR 或 miR-761 的表达上调则促进了转移电位,并降低了

木犀草素的抗 TNBC 活性。同时本研究在随访时发现, TNBC 癌组织 lncRNA TINCR 高表达的患者 5 年生存率相对较低, 但其中接受姑息性手术的患者病死者较多, 预后相对更差, 但接受姑息性手术与根治性手术患者比较还存在病情分期差异, 因此是否能评估患者预后情况还有待商榷, 需要进一步研究。

综上所述, lncRNA TINCR 在 TNBC 患者血清外泌体和癌组织中表达上调, 其可能是通过作用于相关的靶分子发挥着促癌基因的作用, 与 TNBC 的发生和恶性生物学行为密切相关, 对评估 TNBC 的发生、发展有一定的价值。

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] YIN L, DUAN J J, BIAN X W, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1): 61-62.
- [3] 钱龙, 徐丹, 王璐, 等. 三阴性乳腺癌组织 AR、MMP-9、E-cadherin 表达与临床病理特征及预后的关系研究[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(15): 2968-2972.
- [4] 邹子归, 周晋星, 马天时, 等. 长链非编码 RNA 调控乳腺癌侵袭与转移的研究进展[J]. 基础医学与临床, 2018, 38(4): 573-577.
- [5] 黄振宜, 宋佳, 芦梓楠, 等. 利用生物信息学综合分析 lncRNA GAS5 在三阴性乳腺癌中的功能作用[J]. 中华内分泌外科杂志, 2020, 14(2): 119-123.
- [6] WANG X, LI S, XIAO H, et al. Serum lncRNA TINCR serve as a novel biomarker for predicting the prognosis in triple-negative breast cancer [J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19(6): 394-424.
- [7] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-679.
- [8] 吴肖虹, 叶胜豪. 黄芪解毒汤联合 GT 化疗对转移性三阴性乳腺癌患者疗效及生存率的影响[J]. 新中医, 2019, 51(11): 170-172.
- [9] 李明. 三阴性乳腺癌患者癌组织中雄激素受体、Ki67 的表达及与预后的关系[J]. 中国综合临床, 2022, 38(2): 164-169.
- [10] MEDINA M A, OZA G, SHARMA A, et al. Triple-nega-

tive breast cancer; a review of conventional and advanced therapeutic strategies [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(6): 2078.

- [11] 张佳玉, 李文倩, 赵博志, 等. 三阴性乳腺癌的治疗现状及研究新方向[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(21): 3912-3915.
- [12] SUKUMAR J, GAST K, QUIROGA D, et al. Triple-negative breast cancer; promising prognostic biomarkers currently in development[J]. Expert Rev Anticancer Ther, 2021, 21(2): 135-148.
- [13] 张珊. 长链非编码 RNA TINCR 在肿瘤中作用的研究进展[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志, 2018, 25(1): 104-108.
- [14] ZHANG W, GUAN X, TANG J. The long non-coding RNA landscape in triple-negative breast cancer[J]. Cell Prolif, 2021, 54(2): e12966.
- [15] 王旭鸿, 潘蓓, 何帮顺. 三阴性乳腺癌相关 lncRNAs 研究进展[J]. 临床检验杂志, 2019, 37(10): 752-755.
- [16] 江国斌, 陈晓萍. TINCR 靶向 microR-544a/FBXW7 对乳腺癌细胞增殖、侵袭的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2021, 31(10): 41-47.
- [17] WANG Q, LIU J, YOU Z, et al. LncRNA TINCR favors tumorigenesis via STAT3-TINCR-EGFR-feedback loop by recruiting DNMT1 and acting as a competing endogenous RNA in human breast cancer[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(1): 83-84.
- [18] LU D, DI S, ZHUO S, et al. The long noncoding RNA TINCR promotes breast cancer cell proliferation and migration by regulating OAS1[J]. Cell Death Discov, 2021, 7(1): 41-42.
- [19] GUO F, ZHU X, ZHAO Q, et al. miR-589-3p sponged by the lncRNA TINCR inhibits the proliferation, migration and invasion and promotes the apoptosis of breast cancer cells by suppressing the Akt pathway via IGF1R[J]. Int J Mol Med, 2020, 46(3): 989-1002.
- [20] WANG X, LI S, XIAO H, et al. Serum lncRNA TINCR serve as a novel biomarker for predicting the prognosis in triple-negative breast cancer [J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19(6): 394-424.
- [21] ZHANG M L, LIU W W, LI W D. Imbalance of molecular module of TINCR-miR-761 promotes the metastatic potential of early triple negative breast cancer and partially offsets the anti-tumor activity of luteolin[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13: 1877-1886.

(收稿日期: 2022-08-12 修回日期: 2022-11-08)