

· 短篇论著 ·

乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平对预后的预测价值*

张京力, 高建朝[△], 张志生, 李晓霞, 王展海, 冯志林, 周海丰, 梁晚平

河北北方学院附属第一医院乳腺外科, 河北张家口 075000

摘要:目的 探讨乳腺癌组织中微小 RNA-10a-5p(miR-10a-5p)、同源异型盒基因 B3(HOXB3)水平对患者预后的预测价值。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 5 月于该院就诊的 75 例乳腺癌患者, 收集患者的乳腺癌组织及癌旁正常组织。采用实时荧光定量 PCR 检测乳腺癌组织及癌旁正常组织中 miR-10a-5p 水平, 免疫组织化学染色观察乳腺癌组织及癌旁正常组织中 HOXB3 表达, 蛋白质印迹法检测乳腺癌组织及癌旁正常组织中 HOXB3 水平; 对患者进行 5 年随访, 将生存的 59 例患者(生存组)记为预后良好, 死亡的 16 例患者(死亡组)记为预后不良; 比较乳腺癌组织和癌旁正常组织、生存组和死亡组乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平; 采用 Spearman 相关分析乳腺癌组织 miR-10a-5p 与 HOXB3 水平的相关性; 采用受试者工作特征曲线评估乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平及二者联合检测对患者 5 年内死亡的预测价值; 采用 Logistic 回归分析乳腺癌患者 5 年内死亡的影响因素。结果 乳腺癌组织 miR-10a-5p 水平低于癌旁正常组织, HOXB3 高表达比例和 HOXB3 水平均高于癌旁正常组织($P < 0.05$); 乳腺癌组织 miR-10a-5p 水平与 HOXB3 呈负相关($P < 0.05$); 与生存组比较, 死亡组低分化、淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期患者比例均较高($P < 0.05$); 死亡组乳腺癌组织 miR-10a-5p 水平低于生存组, HOXB3 高表达比例和 HOXB3 水平均高于生存组($P < 0.05$); 乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3、二者联合检测预测患者 5 年内死亡的曲线下面积(AUC)分别为 0.881、0.836、0.948, 二者联合检测的 AUC 优于 miR-10a-5p、HOXB3 单独检测的 AUC($P < 0.05$); 肿瘤分化程度低分化、有淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期、miR-10a-5p 低水平、HOXB3 高水平均是影响乳腺癌患者 5 年内死亡的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 乳腺癌组织中 miR-10a-5p 表达下调, HOXB3 表达上调, 二者与患者预后密切相关, 可作为预测乳腺癌患者预后的指标。

关键词: 乳腺癌; 微小 RNA-10a-5p; 同源异型盒基因 B3; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.022

中图法分类号:R737.9

文章编号:1673-4130(2023)11-1388-06

文献标志码:A

作为女性常见的恶性肿瘤, 乳腺癌具有高转移率和死亡率的特点^[1]。其治疗方法包括手术切除、放疗和化疗^[2-3]。虽然取得了一定的疗效, 但乳腺癌患者的复发和转移率仍然较高, 导致患者普遍预后不良^[4]。因此, 寻找可靠的指标用来判断患者预后情况对乳腺癌具有重要意义。目前研究表明微小 RNA(miRNA)参与乳腺癌的发生和进展, 可作为乳腺癌诊断、预后及治疗的潜在生物标志物^[5-6]。miR-10 家族位于同源异型盒基因(HOX)簇内, miR-10a-5p 是 miR-10 家族的成员, 可以调节许多炎症相关疾病中的细胞增殖、凋亡和炎症因子^[7]。有研究表明其在多种肿瘤中也存在异常表达, 李斌等^[8]发现 miR-10a-5p 在宫颈癌细胞中水平降低。HOXB3 是 HOXB 家族成员, 该家族主要调控细胞分化和增殖, 参与胚胎的发生发育过程^[9]。根据生物信息学分析结果显示, miR-10a-5p 和 HOXB3 存在靶向结合关系^[7]。但尚未见二者在乳腺癌中的表达关系研究。基于此, 本研

究拟通过检测乳腺癌组织中 miR-10a-5p 和 HOXB3 的表达情况, 分析二者与患者预后的关系。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 1 月至 2017 年 5 月于本院就诊的 75 例乳腺癌患者, 均为女性, 年龄 38~69 岁, 平均(50.45±5.81)岁; 绝经 35 例, 未绝经 40 例; 肿瘤部位: 外上象限 26 例, 其他象限 49 例; 肿瘤分化程度: 低分化 32 例, 高、中分化 43 例; 有淋巴结转移 30 例, 无淋巴结转移 45 例; TNM 分期^[10]: I + II 期 47 例, III + IV 期 28 例; 分子分型: Luminal A 22 例, Luminal B 22 例, 人表皮生长因子受体 2(HER2)阳性 13 例, 三阴性乳腺癌 18 例; 肿瘤最大径: <2 cm 36 例, ≥2 cm 39 例。收集术中患者的乳腺癌组织及癌旁正常组织。纳入标准: (1)符合乳腺癌诊断标准^[10]; (2)均为初诊患者; (3)所有患者均未接受过放疗、化疗或手术前的任何

* 基金项目: 河北省医学科学研究课题计划项目(20200197); 张家口市重点研发计划项目(2121135D)。

[△] 通信作者, E-mail: a04010130004@126.com。

其他治疗。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)合并其他感染性疾病;(3)临床资料不完整。本研究经医院伦理委员会批准通过,所有标本采集均取得受试者知情同意。

1.2 仪器与试剂 TRIzol 试剂(批号 BL10523)、兔源 HOXB3 单克隆抗体(批号 BL19172)、 β -actin 抗体(批号 BL19241)、羊抗兔二抗(批号 BL14138)购自广州奥然科技有限公司;反转录酶(批号 zk3924)、蛋白裂解液(批号 zk3013)、PCR 试剂盒(批号 zk36127)购自深圳子科生物科技有限公司;荧光定量 PCR 仪(型号 Cyclex510)、显微镜(型号 650TFL)、凝胶成像系统(型号 EL-5200)购自上海金穗生物科技有限公司。

1.3 方法

1.3.1 实时荧光定量 PCR(qPCR)检测乳腺癌组织及癌旁正常组织中 miR-10a-5p 水平 使用 TRIzol 试剂从乳腺癌组织及癌旁正常组织中提取总 RNA,随后,反转录为 cDNA,将 cDNA 作为 RNA 扩增的模板,使用 qPCR 试剂盒进行扩增。反应程序如下:95 °C 5 min,然后 95 °C 15 s,60 °C 3 s,最后 72 °C 30 s,37 个循环。以 U6 作为内参,使用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法对 miR-10a-5p 水平进行定量分析。miR-10a-5p 及内参引物序列见表 1。引物由深圳子科生物科技有限公司设计合成。

表 1 引物序列

基因名称	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
miR-10a-5p	TTACACACGCTTACCCTGTAG	GTGCTGGGTCCGAGGTATC
U6	GCGCGTCGTGAAGCGTTC	GTGCAGGGTCCGAGGT

1.3.2 免疫组织化学染色观察乳腺癌组织及癌旁正常组织中 HOXB3 表达 将乳腺癌组织及癌旁正常组织病理切片于 60 °C 烘烤 1 h,二甲苯脱蜡,使用梯度乙醇溶液洗脱。加入 0.3% 过氧化氢封闭,然后进行抗原修复,磷酸盐缓冲溶液洗涤 3 次。将切片与兔源 HOXB3 单克隆抗体(1:150 稀释)在 37 °C 孵育 12 h,随后加入羊抗兔二抗(1:1800 稀释)孵育 50 min,然后在 PBS 中洗涤 3 次,每次 3 min。二氨基联苯胺染色,苏木精复染,脱水,透明,封片。

在光学显微镜下观察 HOXB3 表达,染色强度评分:0 分(无)、1 分(弱)、2 分(中等)、3 分(强)。阳性染色肿瘤细胞百分比评分:0 分(0%~<6%)、1 分(6%~<26%)、2 分(26%~<51%)、3 分(51%~<76%)、4 分(76%~100%)。最终评分通过染色强度评分和阳性染色肿瘤细胞百分比评分相乘获得(0~12 分)。当评分为 0 分时,HOXB3 表达为阴性,当评分为 1~12 分时,HOXB3 表达为阳性。0~4 分判定为 HOXB3 低表达,5~12 分判定为 HOXB3 高表达。

1.3.3 蛋白质印迹法检测乳腺癌组织及癌旁正常组织中 HOXB3 水平 蛋白质裂解液提取乳腺癌组织及癌旁正常组织中总蛋白,将蛋白进行定量,取适量蛋白质样品电泳分离,然后转膜,膜用 5% 脱脂牛奶封闭 2 h,并与兔源 HOXB3 单克隆抗体(1:400 稀释)和 β -actin 内参抗体(1:1000 稀释)在 4 °C 下孵育过夜。之后,去除一抗,再用 TBST 洗膜 3 次。最后,将膜与羊抗兔二抗(1:1800 稀释)在室温下温育 2 h。然后显色,目的蛋白/内参蛋白灰度值作为相对表达水平。

1.4 预后随访 所有患者自术后开始门诊或者电话

定期随访 5 年,观察患者生存情况,随访截止时间为 2022 年 5 月 31 日或患者 5 年内死亡日期。5 年内乳腺癌患者生存 59 例(生存组)为预后良好,死亡 16 例(死亡组)为预后不良,无失访患者。

1.5 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据处理和分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;计数资料以例数和百分率表示,组间比较 χ^2 检验;采用 Spearman 相关分析乳腺癌组织 miR-10a-5p 与 HOXB3 水平的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平及二者联合检测对患者 5 年内死亡的预测价值,*Z* 检验进行曲线下面积(AUC)比较;采用 Logistic 回归分析乳腺癌患者 5 年内死亡的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织和癌旁正常组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平比较 乳腺癌组织 miR-10a-5p 水平低于癌旁正常组织,HOXB3 高表达比例和 HOXB3 水平平均高于癌旁正常组织($P < 0.05$),见图 1、2、表 2。

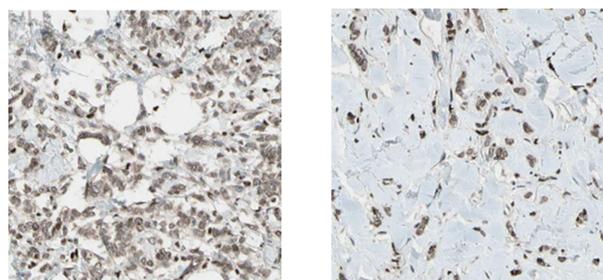


图 1 乳腺癌组织和癌旁正常组织 HOXB3 水平比较 (×200)

表 2 乳腺癌组织和癌旁正常组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	n	miR-10a-5p	HOXB3		HOXB3
			高表达	低表达	
癌旁正常组织	75	1.00 ± 0.03	12(16.00)	63(84.00)	0.29 ± 0.04
乳腺癌组织	75	0.53 ± 0.10	52(69.33)	23(30.67)	0.63 ± 0.15
t/χ ²		38.987		43.605	18.967
P		<0.001		<0.001	<0.001

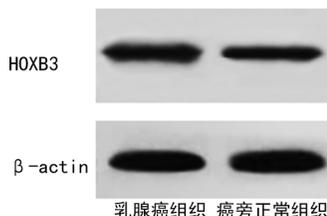


图 2 乳腺癌组织和癌旁正常组织 HOXB3 水平蛋白质印迹图

2.2 乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平的相关性分析 乳腺癌组织 miR-10a-5p 水平与 HOXB3 呈负相关($r = -0.346, P < 0.001$), 相关方程为 $Y = 0.93 - 0.50 \times X$, 见图 3。

2.3 生存组和死亡组患者一般资料比较 生存组和死亡组年龄、是否绝经、肿瘤部位、分子分型、肿瘤最大径比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 与生存组比较, 死亡组低分化、淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期

患者比例均较高($P < 0.05$)。见表 3。

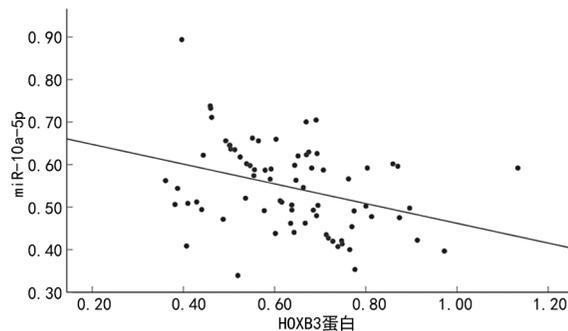


图 3 乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平的相关性分析

2.4 生存组和死亡组乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平比较 死亡组乳腺癌组织 miR-10a-5p 水平低于生存组, HOXB3 高表达比例和 HOXB3 水平均高于生存组($P < 0.05$), 见表 4。

表 3 生存组和死亡组患者一般资料比较

组别	n	年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	是否绝经 (是/否, n/n)	肿瘤部位 (外上象限/其他象限, n/n)	肿瘤分化程度 (低分化/高、中分化, n/n)
生存组	59	50.15 ± 5.87	28/31	20/39	20/39
死亡组	16	51.56 ± 5.57	7/9	6/10	12/4
t/χ ²		0.861	0.070	0.072	8.692
P		0.392	0.792	0.788	0.003

组别	n	淋巴结转移 (是/否, n/n)	TNM 分期 (I + II 期/III + IV 期, n/n)	分子分型(Luminal A/Luminal B/ HER2 阳性/三阴性乳腺癌, n/n/n/n)	肿瘤最大径 (<2 cm/≥2 cm, n/n)
生存组	59	19/40	41/18	20/18/10/11	27/32
死亡组	16	11/5	6/10	2/4/3/7	9/7
t/χ ²		7.005	5.506	2.424	0.555
P		0.008	0.019	0.143	0.456

表 4 生存组和死亡组乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	miR-10a-5p	HOXB3		HOXB3
			高表达	低表达	
生存组	59	0.59 ± 0.11	38(64.41)	21(35.59)	0.60 ± 0.14
死亡组	16	0.30 ± 0.06	14(87.50)	2(12.50)	0.76 ± 0.20
t/χ ²		10.111		30.898	3.680
P		<0.001		<0.001	<0.001

2.5 乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平对患者 5 年内死亡的预测价值 ROC 曲线结果显示, 乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3、二者联合预测患者 5 年内死亡的 AUC 分别为 0.881、0.836、0.948; 二者联合检测的 AUC 优于 miR-10a-5p、HOXB3 单独检测的 AUC($Z = 2.064, 2.052, P = 0.039, 0.040$)。见表 5。

2.6 影响乳腺癌患者 5 年内死亡的因素分析 单因素 Logistic 回归分析结果显示, 肿瘤分化程度、淋巴

结转移、TNM 分期、miR-10a-5p、HOXB3 均与乳腺癌患者 5 年内死亡有关($P < 0.05$)。以乳腺癌患者 5 年内是否死亡(死亡为 1, 存活为 0)作为因变量, 以肿瘤分化程度(低分化为 1, 高、中分化为 0)、淋巴结转移(是为 1, 否为 0)、TNM 分期(III + IV 期为 1, I + II 期为 0)、miR-10a-5p[miR-10a-5p 低水平(< 0.40)为 1, miR-10a-5p 高水平(≥ 0.40)为 0]、HOXB3

[HOXB3 高水平(≥ 0.75)为 1, HOXB3 低水平(< 0.75)为 0]为自变量, 进行多因素 Logistic 回归分析, 结果显示肿瘤分化程度低分化、有淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期、miR-10a-5p 低水平、HOXB3 高水平均是影响乳腺癌患者 5 年内死亡的独立危险因素($P < 0.05$), 见表 6、7。

表 5 乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 水平对患者 5 年内死亡的预测价值

项目	AUC	最佳临界值	95%CI	灵敏度(%)	特异度(%)	约登指数
miR-10a-5p	0.881	0.40	0.786~0.945	93.75	86.44	0.802
HOXB3	0.836	0.75	0.757~0.927	75.00	91.53	0.665
联合检测	0.948	—	0.871~0.986	93.75	88.14	0.819

注:—为此项无数据。

表 6 影响乳腺癌患者 5 年内死亡的单因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
年龄(连续变量)	0.010	0.014	0.510	0.475	1.019	0.982~1.039
绝经(是 vs. 否)	0.604	1.014	0.355	0.551	1.829	0.251~13.332
肿瘤部位(外上象限 vs. 其他象限)	0.960	0.553	3.014	0.083	2.612	0.884~7.721
肿瘤分化程度(低分化 vs. 高、中分化)	0.937	0.335	7.834	0.005	2.552	1.324~4.920
淋巴结转移(是 vs. 否)	0.891	0.443	4.058	0.044	2.439	1.024~5.806
TNM 分期(III + IV 期 vs. I + II 期)	0.603	0.125	16.814	< 0.001	1.671	1.307~2.135
分子分型(Luminal A vs. Luminal B vs. HER2 阳性 vs. 三阴性乳腺癌)	0.292	0.220	1.769	0.183	1.340	0.871~2.062
肿瘤最大径(< 2 cm vs. ≥ 2 cm)	1.169	0.744	2.469	0.116	3.220	0.749~13.844
miR-10a-5p(低水平 vs. 高水平)	0.141	0.024	34.329	< 0.001	1.151	1.098~1.206
HOXB3(高水平 vs. 低水平)	0.514	0.072	50.992	< 0.001	1.672	1.452~1.925

表 7 影响乳腺癌患者 5 年内死亡的多因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
肿瘤分化程度(低分化 vs. 高、中分化)	0.893	0.430	4.318	0.038	2.441	1.052~5.666
淋巴结转移(是 vs. 否)	0.758	0.382	3.991	0.047	2.135	1.010~4.515
TNM 分期(III + IV 期 vs. I + II 期)	0.990	0.435	5.178	0.023	2.690	1.147~6.309
miR-10a-5p(低水平 vs. 高水平)	1.004	0.408	6.066	0.014	2.729	1.228~6.068
HOXB3(高水平 vs. 低水平)	1.658	0.708	5.485	0.019	5.250	1.311~21.032

3 讨论

在全球范围内, 每年有多达 140 万例患者被诊断出患有乳腺癌^[11-12]。目前, 乳腺癌的治疗方法除化疗外还包括手术治疗、内分泌治疗、靶向治疗和联合治疗^[13]。尽管乳腺癌的治疗取得了重大进展, 但乳腺癌患者的临床预后仍然很差。因此, 需要选择更加有效、可靠的指标评估乳腺癌预后。

乳腺癌的发生、局部侵袭或转移涉及多种基因的失调、突变和表观遗传机制。失调的基因包括编码 RNA 和非编码 RNA, 例如 miRNA^[14]。miRNA 能

够通过靶向 mRNA 的互补区域, 抑制蛋白质翻译来沉默基因表达, 这在正常和异常生物过程(包括癌症)中至关重要。目前已经在乳腺癌中观察到 miRNA 的失调, 并且与肿瘤生长、耐药性和转移有关^[15]。相关研究显示 miR-10a-5p 在多种肿瘤中异常表达, 且在不同肿瘤类型中表达水平具有一定的肿瘤异质性^[16-17]。有研究表明, miR-10a-5p 在卵巢癌细胞中表达降低, 上调 miR-10a-5p 表达可抑制卵巢癌细胞存活和侵袭^[18]。在本研究中, 乳腺癌组织中 miR-10a-5p 水平较癌旁正常组织降低, 死亡组乳腺癌组织

miR-10a-5p 水平较生存组降低,提示 miR-10a-5p 可能参与调控乳腺癌的发生,有可能作为评估乳腺癌预后不良的潜在生物学指标;ROC 曲线结果也进一步表明 miR-10a-5p 可作为预测乳腺癌患者预后不良的指标。

同源盒基因是在胚胎发生和正常发育过程中编码转录因子的调节基因,在这些基因中它们调节细胞分化和增殖^[19]。其中 HOX 基因家族,由 39 个基因组成,这些基因被细分为 4 组:A、B、C 和 D。据报道,HOX 基因与肿瘤进展有关^[20]。已有研究证明 HOXB3 在乳腺癌细胞中过表达可以诱导乳腺癌干细胞表型形成^[21]。在本研究中,乳腺癌组织 HOXB3 高表达比例和 HOXB3 水平与癌旁正常组织比较明显升高,提示 HOXB3 可能发挥了促癌基因的作用,参与了乳腺癌的发生发展。进一步研究发现死亡组乳腺癌组织 HOXB3 高表达比例和 HOXB3 水平较生存组高,提示 HOXB3 表达与乳腺癌患者预后不良密切相关;Spearman 相关分析结果得到乳腺癌组织 miR-10a-5p 和 HOXB3 水平呈负相关,提示 miR-10a-5p 和 HOXB3 之间存在某种分子机制共同调控乳腺癌的发生发展。ROC 曲线结果显示,乳腺癌组织 miR-10a-5p、HOXB3 联合预测乳腺癌患者 5 年内死亡的 AUC 优于 miR-10a-5p、HOXB3 单独预测的 AUC,提示联合检测可作为预测乳腺癌患者预后不良的指标。本研究进一步发现肿瘤分化程度低分化、有淋巴结转移、TNM 分期 III + IV 期、miR-10a-5p 低水平、HOXB3 高水平均是影响乳腺癌患者 5 年内死亡的独立危险因素,提示乳腺癌组织中 HOXB3 高表达、miR-10a-5p 低表达的患者,应该在术后给予更严密的随访观察,必要时给予辅助治疗,改善患者预后。

综上所述,miR-10a-5p 在乳腺癌组织中表达下调,HOXB3 表达上调,二者在乳腺癌组织中的表达呈负相关。miR-10a-5p 和 HOXB3 均是影响乳腺癌生存状况的危险因素,联合检测可有效预测乳腺癌患者预后。

参考文献

- JAFARI S H, JAHANMIR A, BAHRAMVAND Y, et al. Association of estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 expression with breast cancer metastasis in Iran[J]. Iran J Med Sci, 2022, 47(1):40-47.
- VOORT A, LIEFAARD M C, RAMSHORST M S, et al. Efficacy of neoadjuvant treatment with or without pertuzumab in patients with stage II and III HER2-positive breast cancer: a nationwide cohort analysis of pathologic response and 5-year survival[J]. Breast, 2022, 65(1):110-115.
- ELSAAYED A A R, AL-MARSOUMMI S, VOMHOF-DEKREY E E, et al. SLFN12 over-expression sensitizes triple negative breast cancer cells to chemotherapy drugs and radiotherapy[J]. Cancer Genomics Proteomics, 2022, 19(3):328-338.
- 朱伟, 杨霜, 崔立娟, 等. 乳腺癌组织 Ki S-1S、MMP-2 表达水平与老年乳腺癌患者改良根治术预后的关系[J]. 国际检验医学杂志, 2022, 43(15):1869-1873.
- DWIVEDI S, PAREEK P, VISHNOI J R, et al. Downregulation of miRNA-21 and cancer stem cells after chemotherapy results in better outcome in breast cancer patients[J]. World J Stem Cells, 2022, 14(4):310-313.
- 郭斌, 于桑桑, 顾蓓. 乳腺癌组织 miR-23a、miR-1247-5p 表达与临床病理特征及预后的关系[J]. 浙江医学, 2020, 42(23):2501-2505.
- LI H Z, XU X H, LIN N, et al. Overexpression of miR-10a-5p facilitates the progression of osteoarthritis[J]. Aging (Albany NY), 2020, 12(7):5948-5976.
- 李斌, 王静. miR-10a-5p 靶向 ITSN1 对宫颈癌细胞增殖和顺铂化疗敏感性的影响[J]. 山西医科大学学报, 2021, 52(1):32-37.
- ZHOU J, GUO X, SUN Y, et al. Levels of serum Hoxb3 and sFlt-1 in pre-eclamptic patients and their effects on pregnancy outcomes[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46(10):2010-2018.
- 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗规范(2018年版)[J/CD]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3):70-99.
- BRITT K L, CUZICK J, PHILLIPS K A. Key steps for effective breast cancer prevention[J]. Nat Rev Cancer, 2020, 20(8):417-436.
- DONG B, YANG Y, HAN A, et al. Ectopic expression of HSDL2 is related to cell proliferation and prognosis in breast cancer[J]. Cancer Manag Res, 2019, 11(1):6531-6542.
- 孙诗雨, 张淑群, 张寅斌, 等. 乳腺癌免疫检查点抑制剂疗效预测相关指标的研究进展[J]. 肿瘤, 2020, 40(6):446-452.
- ZHANG M, BAI X, ZENG X, et al. circRNA-miRNA-mRNA in breast cancer[J]. Clin Chim Acta, 2021, 523(1):120-130.
- GORUR A, BAYRAKTAR R, IVAN C, et al. ncRNA therapy with miRNA-22-3p suppresses the growth of triple-negative breast cancer[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 23(1):930-943.
- YANG L, SUN H F, GUO L Q, et al. MiR-10a-5p: a promising biomarker for early diagnosis and prognosis evaluation of bladder cancer[J]. Cancer Manag Res, 2021, 13(1):7841-7850.
- 丁晓娇, 章海斌, 赵报, 等. miR-10a-5p 通过靶向 RORA 促进胃癌细胞侵袭、迁移[J]. 山西医科大学学报, 2020, 51(10):1005-1012.

[18] LIU L J, SUN X Y, YANG C X, et al. MiR-10a-5p restrains the aggressive phenotypes of ovarian cancer cells by inhibiting HOXA1[J]. Kaohsiung J Med Sci, 2021, 37(4):276-285.

[19] LIU X, SHEN X, ZHANG J. Long non-coding RNA LINC00514 promotes the proliferation and invasion through the miR-708-5p/HOXB3 axis in cervical squamous cell carcinoma [J]. Environ Toxicol, 2022, 37(1):161-170.

[20] CUI M, CHEN M, SHEN Z, et al. LncRNA-UCA1 mod-

ulates progression of colon cancer through regulating the miR-28-5p/HOXB3 axis [J]. J Cell Biochem, 2019, 120(5):6926-6936.

[21] FU H, FU L, XIE C, et al. miR-375 inhibits cancer stem cell phenotype and tamoxifen resistance by degrading HOXB3 in human ER-positive breast cancer [J]. Oncol Rep, 2017, 37(2):1093-1099.

(收稿日期:2022-09-26 修回日期:2023-01-26)

• 短篇论著 •

TIM-3、hPEBP4 在多发性骨髓瘤患者 BMCS 中的水平及其与体内硼替佐米累积量的相关性研究*

韩东海, 骈晓琴, 申清云, 张亚朋, 高 大[△]

内蒙古医科大学附属医院血液内科, 内蒙古呼和浩特 010050

摘要:目的 探讨 T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 (TIM)-3、人磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4 (hPEBP4) 在多发性骨髓瘤患者骨髓来源细胞 (BMCs) 中的水平及其与体内硼替佐米累积量的相关性。方法 选取 2019 年 3 月至 2021 年 12 月该院收治的 126 例多发性骨髓瘤患者为研究组, 同期选取 30 例骨质疏松患者为骨质疏松组, 50 例体检健康者为对照组。收集受试者 BMCs, 通过密度梯度离心分离单个核细胞, 同时保留分离后的血清, 采用流式细胞仪检测单个核细胞中 CD3⁺CD4⁺TIM-3、CD3⁺CD8⁺TIM-3 T 细胞百分比; 采用酶联免疫吸附试验检测血清中 hPEBP4 水平。多发性骨髓瘤患者采用硼替佐米治疗 3 个疗程, 治疗结束后以硼替佐米中位累积量 21 mg/m² 为临界值, 将累积量 < 21 mg/m² 作为低累积量组, ≥ 21 mg/m² 作为高累积量组。比较低、高累积量组 TIM-3、hPEBP4 水平, 并分析其水平与硼替佐米累积量的关系。结果 研究组 CD3⁺CD4⁺TIM-3、CD3⁺CD8⁺TIM-3 T 细胞百分比和 hPEBP4 水平高于骨质疏松组、对照组 (P < 0.05)。经 3 个疗程化疗后, 患者体内硼替佐米累积量为 (21.86 ± 4.28) mg/m²。低累积量组有 54 例; 高累积量组有 72 例。高累积量组 CD3⁺CD4⁺TIM-3、CD3⁺CD8⁺TIM-3 T 细胞百分比和 hPEBP4 水平低于低累积量组 (P < 0.05)。经 Pearson 相关分析结果显示, TIM-3、hPEBP4 水平与体内硼替佐米累积量呈负相关 (P < 0.05)。结论 多发性骨髓瘤患者 BMCs 中 TIM-3、hPEBP4 水平较高, 临床监测 TIM-3、hPEBP4 水平变化有助于评估治疗效果。

关键词: 多发性骨髓瘤; T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 3; 人磷脂酰乙醇胺结合蛋白 4; 硼替佐米

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2023.11.023

中图法分类号: R733.3

文章编号: 1673-4130(2023)11-1393-04

文献标志码: A

多发性骨髓瘤多发于老年人群, 为浆细胞恶性增生疾病^[1]。该骨髓瘤是因大量单克隆恶性浆细胞增殖引发, 贫血、肾功能损伤、骨痛等为其常见并发症。多发性骨髓瘤的完全缓解率较低, 患者复发率高, 若不及时进行合理治疗, 对患者生命健康有一定威胁^[2-3]。T 细胞免疫球蛋白黏蛋白 (TIM)-3 为新型免疫负性调控因子, 为 TIM 基因家族成员, 在 T 辅助细胞与细胞毒性 T 细胞中表达而产生抑制信号, 使其细胞发生凋亡^[4]。研究显示, TIM-3 在多种肿瘤组织表面有表达, 肿瘤组织浸润 T 细胞表面致使 TIM-3 水平升高, 且与肿瘤患者预后机体 T 细胞功能障碍有

关。磷脂酰乙醇胺结合蛋白 (PEBP) 为天然抑制蛋白, 能调节核因子- κ B 等通路, 调节细胞增殖分化与凋亡过程^[5]。研究显示, PEBP4 过度表达与肺癌、乳腺癌等发生和肿瘤细胞的化疗抵抗有一定关联, 目前关于其与多发性骨髓瘤的研究较少。目前治疗多发性骨髓瘤的方式有化疗、造血干细胞移植等, 但均以化疗为基础, 硼替佐米为蛋白酶体抑制剂, 是根据蛋白质降解机制研发的双肽基硼酸盐衍生物, 该药为首个用于治疗多发性骨髓瘤的抑制剂。硼替佐米在多发性骨髓瘤治疗中具有显著优越性, 但关于其在体内累积量的相关研究较少^[6]。本研究通过检测多发性

* 基金项目: 内蒙古自治区自然科学基金项目 (2016MS08146)。

[△] 通信作者, E-mail: hanxiao660@163.com。