

3 讨 论

宫颈癌是一种具有高度异质性的恶性肿瘤,其发病机制复杂,且仅在肿瘤扩散和转移后才会有明显症状,因此,寻找有效的分子标志物对宫颈癌的早期诊断和预后评估具有重要意义^[10]。miRNA 对大多数生物过程具有广泛的影响,机体中超过 60% 的蛋白质编码基因受 miRNA 的调控。近年来,越来越多的研究表明,miRNA 能参与多种癌症的发生与发展,其主要通过与靶基因的 3' 非翻译区(3' UTR)部分或完全配对结合,诱使机体癌基因表达,从而参与调控肿瘤细胞的生长、分化和迁移等多个过程^[11]。miRNA 的敏感性和特异性较强,不仅多个 miRNA 之间可以相互作用,单个 miRNA 也能调节整个细胞传导途径,而机体的基因和细胞传导途径往往由多个 miRNA 调节,因此,有学者认为,在癌症患者肿瘤组织、血清及其他体液中上调或下调的 miRNA 可作为宫颈癌早期诊断和预后的生物标志物或治疗靶点,并能发挥促癌、抑癌两种调控作用^[11]。王君等^[12]和郝艳芳等^[13]在研究宫颈癌患者血清 miR-195、miR-144 的表达水平时发现,在癌组织中二者表达水平明显上调,并通过靶向调控下游基因 CCND2 和 VEGF 的表达促进癌细胞的增殖和转移;而廉静等^[14]、LIU 等^[6]发现,提高血清 miR-612、miR-139 的表达水平能分别抑制宫颈癌及乳腺癌细胞的生长,且表达水平与淋巴结转移、临床分期等病理特征相关。

目前,已有大量研究证实,miR-139 在癌症中主要具有抑癌基因的作用。CHEN 等^[15]发现,miR-139 过表达能抑制体外胆囊癌细胞的活力,进而阻止了胆囊癌的发展,其机制主要是 miR-139 通过能与丙酮酸激酶 M2 基因结合负向调控 ATP 合成通路抑制了机体糖酵解反应,导致葡萄糖消耗,因此,胆囊癌细胞生长和增殖受到抑制。HOU 等^[16]发现,在胃癌患者中,miR-139 通过靶向核因子- κ B 信号通路负向调节 PMP22 表达,从而抑制胃癌细胞的增殖。此外,在肝癌^[17]、食管鳞状细胞癌^[18]等癌症中,miR-139 均能发挥抑癌基因作用,且其在相应癌症中的作用机制研究也均已取得进展,然而目前关于 miR-139 在宫颈癌方面的研究鲜见文献报道。miR-622 是新近发现的肿瘤相关 miRNA,已有研究证实过表达 miR-622 会促进卵巢上皮性肿瘤^[19]、甲状腺瘤^[20]等恶性肿瘤的增殖和迁移,但还有学者发现,miR-622 在不同的乳腺癌患者中调节作用相反。REN 等^[21]研究表明,miR-622 在乳腺癌患者中表达下调,而通过上调 miR-622 表达,乳腺癌细胞的增殖和迁移速度延缓,且作用机制主要是通过通过与肿瘤抑制因子 VEGFA 的 3' UTR 区域特异性结合,从而抑制其 mRNA 和蛋白表达水平。而 PAN 等^[22]研究结果与之相反,在乳腺癌患者中,miR-622 表达上调,并通过促进乳腺癌细胞系 MCF-7 的增殖、侵袭和迁移加快乳腺癌的发展。

本研究结果显示,与对照组比较,宫颈癌患者血清 miR-139 表达水平明显降低,miR-622 表达水平明显升高。宫颈癌患者 FIGO 分期、淋巴结转移、宫颈浸润深度的 miR-139、miR-622 表达水平比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示 miR-139、miR-622 在宫颈癌发展中发挥着重要作用。本研究生存分析结果显示,死亡组血清 miR-139 表达水平降低、miR-622 表达水平升高时,宫颈癌患者生存率明显下降,提示血清 miR-139、miR-622 表达水平会影响患者的生存时间;多因素 Logistic 回归分析结果显示,miR-622 高表达是宫颈癌患者死亡的危险因素($P < 0.05$),miR-139 高表达是宫颈癌患者死亡的保护因素($P < 0.05$),二者血清表达水平联合预测宫颈癌患者预后死亡的 AUC 为 0.889,灵敏度为 91.00%,说明检测血清 miR-139、miR-622 对宫颈癌患者的预后评估具有一定价值。

综上所述,在宫颈癌患者血清中,miR-139 表达水平降低、miR-622 表达水平升高,二者表达水平与 FIGO 分期、淋巴结转移、宫颈浸润深度有关,且 miR-139、miR-622 异常表达是宫颈癌患者预后不良的影响因素。表明 miR-139 和 miR-622 在宫颈癌的发生与发展中具有关键作用,后续将对 miR-139 与 miR-622 在宫颈癌发生与发展中的确切功能及其作用机制进行深入研究。

参考文献

- [1] 韩笑,高蜀君. 宫颈癌发生发展中乳酸微环境研究进展[J]. 中华肿瘤防治杂志,2022,29(15):1148-1152.
- [2] 徐双喜,朱长东,朱成苗,等. IL-17、IL-12p70 在宫颈癌组织中的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志,2023,15(7):1160-1163.
- [3] 马金波,王亦雄. 宫颈癌患者血清 MMP-1、MMP-2 水平与预后的关系[J]. 临床医学研究与实践,2023,8(8):13-16.
- [4] 赵晓慧,李爽. 循环肿瘤细胞、微小 RNA-196a、肿瘤特异性生长因子在宫颈癌中的表达及与临床病理特征和预后的关系[J]. 安徽医药,2023,27(4):814-818.
- [5] ALISYEDA Z, LANGDEN S S S, MUNKHZUL C, et al. Regulatory mechanism of MicroRNA expression in cancer[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(5):1723.
- [6] LIU Y, LIU Y, JIAO W P. Correction to: MiR-139 affects radioresistance in esophageal cancer by targeting the PDK1/AKT/cyclin D1 signaling pathway[J]. Bull Exp Biol Med, 2023, 174(5):699.
- [7] CHENG C W, LIAO W L, CHEN P M, et al. MiR-139 modulates cancer stem cell function of human breast cancer through targeting CXCR4[J]. Cancers (Basel), 2021, 13(11):2582.
- [8] FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and corpus uteri[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 125(2):97-98.
- [9] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行)[J/CD]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2013, 5(8):40-49. (下转第 2957 页)

女性生殖系统疾病的实验室检测专题·论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2024.20.002

血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 预测乳腺癌新辅助治疗价值的价值*

高雪原, 刘家麒, 陈洁清, 程学远
北海市人民医院胃肠外科, 广西北海 536000

摘要:目的 探讨血浆长非编码 RNA 小核仁宿主基因 12(lncRNA SNHG12)、微小 RNA(miR)-133b 预测乳腺癌新辅助治疗价值的价值。方法 选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月在该院进行新辅助治疗的 86 例乳腺癌患者作为乳腺癌组, 依据新辅助治疗效果分为病理学完全缓解(pCR)组和 non-pCR 组。另选取同期在该院进行健康体检的 50 例健康女性作为对照组。检测并比较所有研究对象 lncRNA SNHG12、miR-133b 表达水平。采用多因素 Logistic 逐步回归模型分析影响乳腺癌新辅助治疗效果的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 单独及联合检测对乳腺癌新辅助治疗效果的预测价值。结果 乳腺癌组血浆 lncRNA SNHG12 表达水平高于对照组, miR-133b 表达水平低于对照组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。pCR 组纳入 34 例患者, non-pCR 组纳入 52 例患者。pCR 组与 non-pCR 组雌激素受体、孕激素受体、人表皮生长因子受体-2(HER-2)、细胞增殖核抗原、分子分型比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。pCR 组 lncRNA SNHG12 表达水平低于 non-pCR 组, miR-133b 表达水平高于 non-pCR 组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 逐步回归分析结果显示, 分子分型为 HER-2 过表达型、lncRNA SNHG12 表达水平升高、miR-133b 表达水平降低是乳腺癌新辅助治疗效果的危险因素($P < 0.05$)。ROC 曲线分析结果显示, 血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 单独检测预测乳腺癌患者新辅助治疗效果的曲线下面积(AUC)分别为 0.850、0.951, 均低于二者联合检测的 0.963。86 例乳腺癌中 Luminal A 型 11 例(pCR 1 例、non-pCR 10 例)、Luminal B 型 43 例(pCR 12 例、non-pCR 31 例)、HER-2 过表达型 16 例(pCR 14 例、non-pCR 2 例)、三阴型 16 例(pCR 7 例、non-pCR 9 例)。ROC 曲线分析 lncRNA SNHG12、miR-133b 对 4 种不同亚型乳腺癌新辅助治疗效果的预测效能结果显示, 血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 单独及联合检测预测 Luminal B 型乳腺癌患者新辅助治疗效果的 AUC 分别为 0.753、0.974、0.981, 预测 HER-2 过表达型乳腺癌患者新辅助治疗效果的 AUC 分别为 0.804、0.857、0.893。预测三阴型乳腺癌患者新辅助治疗效果的 AUC 分别为 0.849、1.000、1.000。结论 乳腺癌患者血浆 lncRNA SNHG12 表达增高, miR-133b 表达降低, 二者联合检测对乳腺癌新辅助治疗效果具有较好的预测价值。

关键词:长非编码 RNA 小核仁宿主基因 12; 微小 RNA-133b; 乳腺癌; 新辅助治疗; 病理学完全缓解
中图分类号:R446.6;R737.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2024)20-2951-07

Value of plasma lncRNA SNHG12 and miR-133b in predicting the effect of neoadjuvant therapy for breast cancer*

GAO Xueyuan, LIU Jiaqi, CHEN Jieqing, CHENG Xueyuan

Department of Gastrointestinal Surgery, Beihai People's Hospital, Beihai, Guangxi 536000, China

Abstract: Objective To investigate the value of plasma long non-coding RNA small nucleolar host gene 12 (lncRNA SNHG12) and microRNA (miR)-133b in predicting the effect of neoadjuvant therapy for breast cancer. **Methods** A total of 86 patients with breast cancer who underwent neoadjuvant therapy in the hospital from January 2022 to January 2023 were selected as the breast cancer group, and were divided into pathological complete response (pCR) group and non-pCR group according to the effect of neoadjuvant therapy. Another 50 healthy women who underwent physical examination in the hospital during the same period were selected as the control group. The expression levels of lncRNA SNHG12 and miR-133b in all subjects were detected and compared. Multivariate Logistic stepwise regression model was used to analyze the factors affecting the effect of neoadjuvant therapy for breast cancer. The receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn to analyze the predictive value of plasma lncRNA SNHG12 and miR-133b alone or in combination for the effect of neoadjuvant therapy in breast cancer. **Results** The expression level of plasma lncRNA SNHG12 in

* 基金项目:北海市科技计划项目(北科合 202082044);北海市本级科学研究与技术开发项目(201602028)。

作者简介:高雪原,男,副主任医师,主要从事胃肠腺体外科疾病基础方面的研究。

the breast group was higher than that in the control group, and the expression level of miR-133b was lower than that in the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Thirty-four patients were included in the pCR group and 52 patients were included in the non-pCR group. There were significant differences in estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor-2 (HER-2), nuclear antigen of cell proliferation and molecular typing between the pCR group and the non-pCR group ($P < 0.05$). The expression level of lncRNA SNHG12 in pCR group was lower than that in non-pCR group, and the expression level of miR-133b was higher than that in non-pCR group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic stepwise regression analysis showed that HER-2 overexpression, increased expression level of lncRNA SNHG12 and decreased expression level of miR-133b were risk factors for the effect of neoadjuvant therapy of breast cancer ($P < 0.05$). ROC curve analysis showed that the area under the curve (AUC) of plasma lncRNA SNHG12 and miR-133b for predicting the effect of neoadjuvant therapy in breast cancer patients was 0.850 and 0.951 respectively, which was lower than 0.963 of their combined detection. Of the 86 breast cancers, there were 11 cases of Luminal A subtype (pCR 1 case, non-pCR 10 cases), 43 cases of Luminal B subtype (pCR 12 cases, non-pCR 31 cases), 16 cases of HER-2 overexpression subtype (pCR 14 cases, non-pCR 2 cases) and 16 cases of triple-negative subtype (pCR 7 cases and non-pCR 9 cases). ROC curve was used to analyze the predictive efficacy of lncRNA SNHG12 and miR-133b for the effect of neoadjuvant therapy in 4 different subtypes of breast cancer. The AUC of plasma lncRNA SNHG12, miR-133b alone and their combination to predict the effect of neoadjuvant therapy in patients with Luminal B breast cancer were 0.753, 0.974 and 0.981 respectively, the effect of neoadjuvant therapy in HER-2-overexpressing breast cancer patients were 0.804, 0.857 and 0.893 respectively, the effect of neoadjuvant therapy in patients with triple-negative breast cancer were 0.849, 1.000 and 1.000 respectively. **Conclusion** The expression of lncRNA SNHG12 is increased and the expression of miR-133b is decreased in plasma of breast cancer patients. The combination of SNHG12 and Mir-133b has a good predictive value for the effect of neoadjuvant therapy in breast cancer.

Key words: long non-coding RNA small nucleolar host gene 12; microRNA-133b; breast cancer; neoadjuvant therapy; pathological complete response

乳腺癌为全球高发恶性肿瘤。据统计,2020 年全球共新增癌症病例 1 929 万,其中乳腺癌新增病例高达 226 万例,居所有恶性肿瘤首位^[1]。我国每年新发乳腺癌病例约 41.6 万例,占全球乳腺癌总病例的 18.4%,年龄标化发病率为 36.1/100 000 人,病死率为 8.8/100 000 人^[2]。新辅助治疗是当前乳腺癌综合治疗策略的重要组成部分,不仅可增加降期手术、降期保乳、降期保腋窝的概率,还可根据是否达到病理学完全缓解(pCR)指导后续治疗^[3]。有研究表明,新辅助治疗是否获得 pCR 与乳腺癌患者总生存期和无病生存期显著相关^[4]。因此,早期预测乳腺癌新辅助治疗效果具有重要意义,有助于获得更高的 pCR 比例及更良好的临床预后。

液体活检即通过对体液中肿瘤衍生材料所包含的基因组、蛋白质组等数据进行分析,可用于预测肿瘤患者预后、监测治疗效果等,为乳腺癌精准治疗开辟了新的思路^[5]。长非编码 RNA(lncRNA)是一类长度超过 200 bp 且无蛋白质编码功能的 RNA,被认为是癌症的潜在生物标志物^[6]。小核仁宿主基因 12 (SNHG12)是一类新发现的 lncRNA,定位于 1 号染色体 p35.3 区域,被认为是乳腺癌的潜在新型预后因子,在乳腺癌临床诊疗中应用前景巨大。乳腺癌组织

和细胞株中均可见 lncRNA SNHG12 高表达, lncRNA SNHG12 高表达是导致乳腺癌细胞增殖、迁移、侵袭的主要因素,与乳腺癌患者预后密切相关^[7-8]。微小 RNA(miR)-133b 与恶性肿瘤密切相关,其在乳腺癌、结直肠癌、非小细胞肺癌等多种肿瘤中呈低表达^[9]。lncRNA SNHG12 与 miR-133b 具有靶向关系,在前列腺癌中, lncRNA SNHG12 可通过海绵吸附 miR-133b 促进肿瘤恶性进展^[10]。但 lncRNA SNHG12、miR-133b 在乳腺癌新辅助治疗中的作用尚不清楚,二者对新辅助治疗效果的预测价值也未明确。本研究观察了乳腺癌患者血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 表达变化及特征,并分析了二者联合检测对乳腺癌新辅助治疗价值的价值,以期对乳腺癌临床诊疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2022 年 1 月至 2023 年 1 月于本院进行新辅助治疗的 86 例乳腺癌患者作为乳腺癌组,依据新辅助治疗效果分为 pCR 组和 non-pCR 组。纳入标准:首诊女性乳腺癌患者;年龄 18~75 岁;符合《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020 版)》^[11]中的乳腺癌诊断标准;完成不少于 6 个周期的新辅助治疗;临床资料齐全。排除标准:合并其他恶性肿瘤;新

辅助治疗前已接受其他抗肿瘤治疗方案,如放疗、靶向治疗、内分泌治疗等;男性乳腺癌患者;远处转移;合并精神疾病;不具备新辅助治疗指征;合并肝、肾、肺等严重脏器功能障碍。另选取同期于本院进行健康体检的 50 例健康女性作为对照组。所有研究对象监护人均知情同意本研究并签署知情同意书。本研究通过本院医学伦理委员会审核批准[北医(伦审)2020 第 008 号]。

1.2 方法

1.2.1 临床资料收集 收集各组临床资料,包括体质质量指数(BMI)、年龄、是否绝经、哺乳史、糖尿病史、高血压史、乳腺疾病史、乳腺癌家族史、腋窝淋巴结、肿瘤最大径、T 分期、N 分期、临床分期、组织学分级、细胞增殖核抗原(Ki-67)、雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、人表皮生长因子受体 2(HER-2)、分子分型等。

1.2.2 血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 检测 分离各组血浆样本,采用 Trizol LS 法提取血浆总 RNA,分光光度计检测 RNA 纯度及浓度,A260 nm/280 nm 为 1.8~2.2 属合格样本。逆转录 RNA 获得 cDNA,采用实时荧光定量聚合酶链反应检测血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 表达水平,以 GAPDH 为内参,以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 lncRNA SNHG12、miR-133b 相对表达水平。lncRNA SNHG12 正向引物:5'-GTGATACTGAGGAGGTGAG-3', lncRNA SNHG12 反向引物:5'-CCTTCTGCTTCCCATAGAG-3'。miR-133b 正向引物:5'-GTTTTGCCCTTCAAC-3', miR-133b 反向引物:5'-TTTGGCACTA-GCA-CATT-3'。GAPDH 正向引物:5'-GAGTCAACG-GATTTGGTTCGT-3', GAPDH 反向引物:5'-GA-CAAGCTTCCCCTTCTCAG-3'。

1.2.3 新辅助治疗方案及疗效判定 依据《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2021 年版)》^[12] 制订新辅助治疗方案。多西他赛、吡柔比星联合环磷酰胺(TAC)方案:多西他赛(75 mg/m²) + 吡柔比星(50 mg/m²) + 环磷酰胺(500 mg/m²),21 d 为 1 个周期,共 6 个周期,共 32 例患者。多西他赛联合环磷酰胺(TC)方案:多西他赛(75 mg/m²) + 环磷酰胺(600 mg/m²),21 d 为 1 个周期,共 4~6 个周期,共 26 例患者。多西他赛、卡铂、曲妥珠单抗联合帕妥珠单抗(TCbHP)方案:多西他赛(75 mg/m²) + 卡铂 + 赫赛

汀(首剂 8 mg/kg,后续 6 mg/kg) + 帕妥珠单抗(首剂 840 mg,后续 420 mg),21 d 为 1 个周期,治疗 6 个周期,共 28 例患者。治疗结束后 2 周评估治疗效果。以新辅助治疗后是否获得 pCR 评价疗效,pCR 标准定义为乳腺及腋窝淋巴结内未见浸润性癌残留,non-pCR 定义为乳腺中任何浸润性癌残留或阳性淋巴结。

1.3 统计学处理 采用 SPSS26.0 统计软件进行数据处理与统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 Logistic 逐步回归模型分析影响乳腺癌新辅助治疗效果的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 单独及联合检测对乳腺癌新辅助治疗效果的预测价值。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组与对照组血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 表达水平比较 乳腺癌组血浆 lncRNA SNHG12 表达水平高于对照组,miR-133b 表达水平低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 乳腺癌组与对照组血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 表达水平比较

组别	<i>n</i>	lncRNA SNHG12	miR-133b
乳腺癌组	86	1.05 ± 0.40	1.26 ± 0.74
对照组	50	0.65 ± 0.29	1.72 ± 0.36
<i>t</i>		6.241	-4.093
<i>P</i>		<0.05	<0.05

2.2 pCR 组与 non-pCR 组一般资料比较 pCR 组纳入 34 例患者,non-pCR 组纳入 52 例患者。两组 BMI、年龄、绝经状态、哺乳史、糖尿病史、高血压史、乳腺疾病史、乳腺癌家族史、腋窝淋巴结、肿瘤最大径、T 分期、N 分期、临床分期、组织学分级比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。两组 ER、PR、HER-2、Ki-67、分子分型比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。pCR 组 lncRNA SNHG12 表达水平低于 non-pCR 组,miR-133b 表达水平高于 non-pCR 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 pCR 组与 non-pCR 组一般资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 *n*(%)]

组别	<i>n</i>	BMI(kg/m ²)	年龄(岁)		绝经状态		哺乳史	
			≥60	<60	是	否	有	无
pCR 组	34	24.72 ± 3.65	14(41.18)	20(58.82)	15(44.12)	19(55.88)	31(91.18)	3(8.82)
non-pCR 组	52	25.39 ± 3.59	23(44.23)	29(55.77)	21(40.38)	31(59.62)	49(94.23)	3(5.77)
<i>t</i> / χ^2		-0.837		0.078		0.118		0.296
<i>P</i>		0.405		0.780		0.732		0.587

续表 2 pCR 组与 non-pCR 组一般资料比较[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

组别	n	糖尿病史		高血压史		乳腺疾病史	
		有	无	有	无	有	无
pCR 组	34	5(14.71)	29(85.29)	7(20.59)	27(79.41)	1(2.94)	33(97.06)
non-pCR 组	52	11(21.15)	41(78.85)	12(23.08)	40(76.92)	4(7.69)	48(92.31)
t/χ^2		0.564		0.074		0.847	
P		0.452		0.786		0.357	

组别	n	乳腺癌家族史		腋窝淋巴结		肿瘤最大径(cm)		
		有	无	阴性	阳性	<2	2~5	>5
pCR 组	34	6(17.65)	28(82.35)	28(82.35)	6(17.65)	7(20.59)	26(76.47)	1(2.94)
non-pCR 组	52	7(13.46)	45(86.54)	44(84.62)	8(15.38)	5(9.62)	43(82.69)	4(7.69)
t/χ^2		0.281		0.077		2.671		
P		0.596		0.781		0.263		

组别	n	T 分期				N 分期			
		T1	T2	T3	T4	N0	N1	N2	N3
pCR 组	34	7(20.59)	24(70.59)	1(2.94)	2(5.88)	3(8.82)	7(20.59)	15(44.12)	9(26.47)
non-pCR 组	52	5(9.62)	40(76.92)	4(7.69)	3(5.77)	7(13.46)	17(32.69)	18(34.62)	10(19.23)
t/χ^2		2.683				2.431			
P		0.443				0.488			

组别	n	临床分期			组织学分级			ER	
		I 期	II 期	III 期	1 级	2 级	3 级	阴性	阳性
pCR 组	34	1(2.94)	8(23.53)	25(73.53)	1(2.94)	24(70.59)	9(26.47)	21(61.76)	13(38.24)
non-pCR 组	52	4(7.69)	18(34.62)	30(57.69)	1(1.92)	39(75.00)	12(19.23)	11(21.15)	41(78.85)
t/χ^2		2.440			0.243			14.512	
P		0.295			0.885			<0.001	

组别	n	PR		HER-2		Ki-67	
		阴性	阳性	阴性	阳性	低表达	高表达
pCR 组	34	31(91.18)	3(8.82)	18(52.94)	16(47.06)	11(32.35)	23(67.65)
non-pCR 组	52	32(61.54)	20(38.46)	40(76.92)	12(23.08)	30(57.69)	22(42.31)
t/χ^2		9.217		5.385		5.291	
P		0.002		0.020		0.021	

组别	n	分子分型				lncRNA SNHG12	miR-133b
		Luminal A 型	Luminal B 型	HER-2 过表达型	三阴型		
pCR 组	34	1(2.94)	12(35.29)	14(41.18)	7(20.59)	0.81±0.31	1.97±0.64
non-pCR 组	52	10(19.23)	31(59.62)	2(3.84)	9(17.31)	1.21±0.37	0.80±0.30
t/χ^2		22.215				-5.220	11.361
P		<0.001				<0.001	<0.001

2.3 多因素 Logistic 逐步回归模型分析影响乳腺癌新辅助治疗效果的因素 采用逐步回归模型,将表 2 中差异有统计学意义的分子分型、lncRNA SNHG12、miR-133b 作为自变量,将乳腺癌新辅助治疗效果作为因变量进行多因素 Logistic 逐步回归分析,变量赋值情况见表 3。结果显示,分子分型为 HER-2 过表达型、lncRNA SNHG12 表达水平升高、miR-133b 表达水平降低是乳腺癌新辅助治疗效果的危险因素($P <$

0.05)。见表 4。

表 3 变量赋值

变量	赋值
治疗效果	效果不佳=0,效果良好=1
分子分型	Luminal A 型/Luminal B 型/三阴型=0,HER-2 过表达型=1
lncRNA SNHG12	连续变量
miR-133b	连续变量

2.4 血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 单独及二者联合检测对乳腺癌新辅助治疗效果的预测价值 以 pCR 组为阳性样本, non-pCR 组为阴性样本绘制 ROC 曲线进行分析, 结果显示, 血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 单独检测预测乳腺癌患者新辅助治疗效果的曲线下面积(AUC)分别为 0.850、0.951, 均低于二者联合检测的 0.963。见表 5。

2.5 血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 表达水平对不同亚型乳腺癌新辅助治疗效果的预测价值 86 例乳腺癌中 Luminal A 型 11 例(pCR 1 例、non-pCR 10 例), Luminal B 型 43 例(pCR 12 例、non-pCR 31 例), HER-2 过表达型 16 例(pCR 14 例、non-pCR 2

例), 三阴型 16 例(pCR 7 例、non-pCR 9 例)。采用 ROC 曲线分析 lncRNA SNHG12、miR-133b 对 4 种不同亚型新辅助治疗效果的预测效能, 均以 pCR 组为阳性样本、non-pCR 组为阴性样本, 结果显示, 血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 单独及联合检测预测 Luminal B 型乳腺癌患者新辅助治疗效果的 AUC 分别为 0.753、0.974、0.981。见表 6。预测 HER-2 过表达型乳腺癌患者新辅助治疗效果的 AUC 分别为 0.804、0.857、0.893。见表 7。预测三阴型乳腺癌患者新辅助治疗效果的 AUC 分别为 0.849、1.000、1.000。见表 8。Luminal A 亚型由于 pCR 只有 1 例, 故无法计算。

表 4 多因素 Logistic 逐步回归模型分析影响乳腺癌新辅助治疗效果的因素

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
分子分型	4.940	1.796	7.568	0.006	139.827	4.140~4 722.642
lncRNA SNHG12	-5.445	2.437	4.993	0.025	0.004	0.000~0.512
miR-133b	5.581	1.759	10.069	0.002	265.207	8.446~8 327.762

表 5 血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 预测乳腺癌新辅助治疗效果的效能

指标	最佳截断值	约登指数	AUC	AUC 的 95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
lncRNA SNHG12	0.8	0.600	0.850	0.757~0.918	<0.001	67.65	92.31
miR-133b	1.2	0.766	0.951	0.882~0.986	<0.001	82.35	94.23
二者联合	—	0.854	0.963	0.898~0.992	<0.001	91.18	94.23

注:—表示无数据。

表 6 血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 预测 Luminal B 型乳腺癌新辅助治疗效果的效能

指标	最佳截断值	约登指数	AUC	AUC 的 95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
lncRNA SNHG12	0.8	0.403	0.753	0.598~0.871	<0.001	50.00	90.32
miR-133b	1.6	0.833	0.974	0.873~0.999	<0.001	83.33	100.00
二者联合	—	0.852	0.981	0.884~1.000	<0.001	91.67	93.55

注:—表示无数据。

表 7 血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 预测 HER-2 过表达型乳腺癌新辅助治疗效果的效能

指标	最佳截断值	约登指数	AUC	AUC 的 95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
lncRNA SNHG12	0.7	0.714	0.804	0.534~0.955	<0.001	71.43	100.00
miR-133b	1.2	0.714	0.857	0.595~0.978	<0.001	71.43	100.00
二者联合	—	0.786	0.893	0.639~0.990	<0.001	78.57	100.00

注:—表示无数据。

表 8 血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 预测三阴型乳腺癌新辅助治疗效果的效能

指标	最佳截断值	约登指数	AUC	AUC 的 95%CI	P	灵敏度(%)	特异度(%)
lncRNA SNHG12	0.7	0.571	0.849	0.586~0.975	<0.001	57.14	100.00
miR-133b	1.2	1.000	1.000	0.794~1.000	<0.001	100.00	100.00
二者联合	—	1.000	1.000	0.794~1.000	<0.001	100.00	100.00

注:—表示无数据。

3 讨论

新辅助治疗是局部进展期乳腺癌的最佳治疗模式, 可最大限度地减小肿瘤体积, 从而实现降期手术、

降期保乳及降期保腋窝, 改善乳腺癌患者预后。临床证据显示, 新辅助治疗后达到 pCR 的乳腺癌患者可比 non-pCR 患者获得更长的总生存期及无病生存期^[13]。

而 non-pCR 患者不仅无法从新辅助治疗中获益,还可能因过度的、无效的治疗延误了手术时机,并增加术后复发风险^[14]。因此,早期预测新辅助治疗效果对乳腺癌患者后续诊疗至关重要。本研究结果显示,pCR 组和 non-pCR 组的 ER、PR、HER-2、Ki-67、分子分型比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),与独晓燕等^[15]报道一致。上述临床指标虽对乳腺癌新辅助治疗效果有一定预测价值,但特异性较低,临床应用相对局限。

相较于传统活检,液体活检具有显著优势,有助于实时反映肿瘤分子图谱、纵向监测肿瘤反应和复发^[16]。作为一类新发现的 lncRNA, lncRNA SNHG12 在乳腺癌进展过程中发挥重要调控作用。YUAN 等^[17]研究证实,乳腺癌组织 lncRNA SNHG12 表达水平较正常乳腺组织升高,敲除 lncRNA SNHG12 可在体外明显减弱乳腺癌细胞增殖、迁移及侵袭能力,并抑制乳腺癌移植瘤小鼠肿瘤生长。张延涛等^[18]发现,乳腺癌组织中 lncRNA SNHG12 呈高表达,其表达水平与肿瘤最大径、淋巴结转移及 ER 有关,且 lncRNA SNHG12 高表达者 5 年总存活率显著低于低表达者。本研究结果显示,乳腺癌患者血浆 lncRNA SNHG12 表达水平较对照组升高($P < 0.05$),pCR 组血浆 lncRNA SNHG12 表达低于 non-pCR 组($P < 0.05$),表明 lncRNA SNHG12 在乳腺癌中发挥促癌基因作用。进一步分析发现,lncRNA SNHG12 高表达是影响新辅助治疗效果的危险因素,其原因可能与 lncRNA SNHG12 介导的多药耐药有关。TAN 等^[19]证实,lncRNA SNHG12 在非小细胞肺癌(NSCLC)细胞中过表达,其可通过促进 XIAP 转录,增强 NSCLC 细胞顺铂抵抗。但目前对于 lncRNA SNHG12 调节乳腺癌耐药机制的了解仍十分有限。

miR-133b 是一类肿瘤相关基因,其低表达与结直肠癌^[20]、胰腺癌^[21]、宫颈癌^[22]等恶性肿瘤的高侵袭性、远处转移及生存率降低等不良预后有关。LIN 等^[23]研究表明,三阴性乳腺癌组织 miR-133b 表达水平低于正常乳腺组织,过表达 miR-133b 可抑制三阴性乳腺癌细胞增殖和集落形成,诱导细胞凋亡,并提高细胞对顺铂的敏感性,其部分机制与靶向 FGFR1 基因,从而抑制下游 Wnt/ β -catenin 通路活化有关。本研究结果显示,乳腺癌组血浆 miR-133b 表达水平较对照组降低($P < 0.05$),pCR 组 lncRNA SNHG12 表达水平高于 non-pCR 组($P < 0.05$)。此外,miR-133b 低表达亦是影响新辅助治疗效果的危险因素($P < 0.05$)。提示,miR-133b 表达缺失与乳腺癌的发生及不良预后密切相关。本研究 ROC 曲线分析结果显示,血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 联合预测的灵敏度和特异度均高于单独预测,更有利于评估患者病情及预后。分析其机制可能为 lncRNA SNHG12

与 miR-133b 存在靶向关系,lncRNA SNHG12 表达上调后通过负向调控 miR-133b 表达,促进乳腺癌细胞增殖、迁移及侵袭,从而导致乳腺癌新辅助治疗效果不佳。对于不同亚型乳腺癌而言,血浆 lncRNA SNHG12、miR-133b 联合预测三阴性乳腺癌新辅助治疗效果的效能最佳,其次为 HER-2 过表达型、Luminal B 型。Luminal A 亚型由于 pCR 只有 1 例,故无法计算。

综上所述,乳腺癌患者血浆 lncRNA SNHG12 表达增高,miR-133b 表达水平降低,二者联合对乳腺癌新辅助治疗效果具有较好的预测价值,是临床诊疗乳腺癌的潜在生物学标志物。但本研究属单中心研究,且样本量较少,存在样本偏倚,今后将扩大样本进一步研究 lncRNA SNHG12、miR-133b 在乳腺癌临床诊疗中的价值。

参考文献

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality world wide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2021, 71(3): 209-249.
- [2] 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(2021 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2021, 31(10): 954-1040.
- [3] KORDE L A, SOMERFIELD M R, CAREY L A, et al. Neoadjuvant chemotherapy, endocrine therapy, and targeted therapy for breast cancer: ASCO guideline[J]. J Clin Oncol, 2021, 39(13): 1485-1505.
- [4] YAM C, ABUHADRA N, SUN R, et al. Molecular characterization and prospective evaluation of pathologic response and outcomes with neoadjuvant therapy in metastatic triple-negative breast cancer[J]. Clin Cancer Res, 2022, 28(13): 2878-2889.
- [5] 中国抗癌协会肿瘤标志专业委员会乳腺癌标志物协作组. 基于靶标指导乳腺癌精准治疗标志物临床应用专家共识(2022 版)[J]. 中国癌症防治杂志, 2022, 14(8): 346-362.
- [6] AZMAN A A, SIOK-FONG C, RAJAB N F, et al. The potential roles of lncRNA TINCR in triple negative breast cancer[J]. Mol Biol Rep, 2023, 50(9): 7909-7917.
- [7] TAN D L, LI G, ZHANG P, et al. lncRNA SNHG12 in extracellular vesicles derived from carcinoma-associated fibroblasts promotes cisplatin resistance in non-small cell lung cancer cells[J]. Bioengineered, 2022, 13(1): 1838-1857.
- [8] DONG Y, WANG G. Knockdown of lncRNA SNHG12 suppresses cell proliferation, migration and invasion in breast cancer by sponging miR-451a[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2020, 13(3): 393-402.
- [9] WEI X, TAO S, MAO H, et al. Exosomal lncRNA NEAT1 induces paclitaxel resistance in breast cancer cells and promotes cell migration by targeting miR-133b[J]. Gene, 2023, 860: 147230.