

【DOI】 10.3969 / j. issn. 1671-6450. 2024. 04. 004

肿瘤防治专题

# 乳腺癌组织 lncRNA CASC2、miR - 532 - 3p 表达水平与患者术后 5 年内生存的相关性

卜德永, 赵连, 周应强, 刘亮, 王帅



基金项目: 山西省卫生健康委科研课题( 2021134)

作者单位: 037006 山西省大同市第五人民医院/山西大同大学第一临床医学院普通外科

通信作者: 周应强, E-mail: zyq\_229@163. com

**【摘要】** 目的 探究乳腺癌( BC ) 组织长链非编码 RNA 癌易感性候选基因 2( lncRNA CASC2 )、微小 RNA-532-3p( miR-532-3p ) 表达与患者术后 5 年内生存的相关性。方法 选择 2015 年 1 月—2018 年 6 月大同市第五人民医院普通外科收治 BC 患者 127 例, 术中收集 BC 组织及癌旁正常组织, 荧光定量 PCR 法检测 BC 组织和癌旁正常组织中 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达; 对 BC 患者术后进行为期 5 年的随访, 记录患者 5 年内生存和死亡情况。比较癌旁正常组织和 BC 组织 lncRNA CASC2 及 miR-532-3p 表达, BC 组织中 lncRNA CASC2 和 miR-532-3p 表达在不同临床病理特征中的差异, 生存组和死亡组临床病理特征和 BC 组织中 lncRNA CASC2 及 miR-532-3p 表达的差异。分析 BC 组织 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达的相关性; BC 组织中 lncRNA CASC2 和 miR-532-3p 表达与术后 5 年内生存的关系; 影响 BC 患者术后 5 年内生存的因素; lncRNA CASC2、miR-532-3p 对 BC 患者术后 5 年内生存的预测价值。结果 BC 组织中 lncRNA CASC2 表达水平低于癌旁正常组织, miR-532-3p 表达水平高于癌旁正常组织(  $t/P = 38. 239 / < 0. 001, 49. 406 / < 0. 001$  ); 肿瘤直径  $\geq 2$  cm、TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、淋巴结转移者比例 lncRNA CASC2 低表达组高于高表达组, 而 miR-532-3p 低表达组低于高表达组( lncRNA CASC2:  $\chi^2/P = 17. 361 / < 0. 001, 17. 052 / < 0. 001, 14. 694 / < 0. 001, 13. 173 / < 0. 001$ ; miR-532-3p:  $\chi^2/P = 10. 733 / 0. 001, 9. 813 / 0. 002, 10. 134 / 0. 001, 7. 444 / 0. 006$  ); 127 例 BC 患者术后随访 5 年, 生存 99 例( 生存组 ) 死亡 28 例( 死亡组 ) 肿瘤直径  $\geq 2$  cm、TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、淋巴结转移者比例及 miR-532-3p 表达水平死亡组高于生存组, 而 lncRNA CASC2 表达水平死亡组低于生存组[  $\chi^2(t) / P = 5. 211 / 0. 022, 27. 149 / < 0. 001, 27. 990 / < 0. 001, 4. 590 / 0. 032, 19. 155 / < 0. 001, 10. 818 / < 0. 001$  ]; BC 组织中 lncRNA CASC2 与 miR-532-3p 表达呈负相关(  $r/P = -0. 561 / < 0. 001$  ); lncRNA CASC2 高表达组 BC 患者术后 5 年内总生存率为 89. 23% ( 58/65 ), 高于 lncRNA CASC2 低表达组 66. 13% ( 41/62 ) (  $\chi^2/P = 9. 854 / 0. 002$  ); miR-532-3p 高表达组 BC 患者术后 5 年内总生存率为 65. 57% ( 40/61 ), 低于 miR-532-3p 低表达组 89. 39% ( 59/66 ) (  $\chi^2/P = 10. 466 / 0. 001$  ); 肿瘤直径  $\geq 2$  cm、TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、有淋巴结转移、lncRNA CASC2 低表达、miR-532-3p 高表达均是影响 BC 患者术后 5 年内生存的独立危险因素[  $HR( 95\% CI ) = 2. 255 ( 1. 192 \sim 4. 263 ), 2. 143 ( 1. 252 \sim 3. 666 ), 3. 089 ( 1. 386 \sim 6. 887 ), 2. 219 ( 1. 223 \sim 4. 026 ), 2. 606 ( 1. 174 \sim 5. 788 ), 2. 855 ( 1. 592 \sim 5. 120 )$  ]; lncRNA CASC2、miR-532-3p 及二者联合预测 BC 患者术后 5 年内生存的 AUC 分别为 0. 840、0. 852、0. 908, 二者联合预测的 AUC 大于 lncRNA CASC2、miR-532-3p 各自单独预测的 AUC(  $Z/P = 2. 246 / 0. 025, 2. 033 / 0. 042$  )。结论 BC 组织中 lncRNA CASC2 表达下调, miR-532-3p 表达上调, 且术后 5 年内死亡的 BC 患者较存活患者变化更显著, 二者表达与临床病理特征相关, 对预测 BC 患者术后 5 年内生存情况价值较高。

**【关键词】** 乳腺癌; 长链非编码 RNA 癌易感性候选基因 2; 微小 RNA-532-3p; 术后 5 年内生存; 相关性

**【中图分类号】** R737. 9

**【文献标识码】** A

**Correlation between the expression of lncRNA CASC2 , miR-532-3p in breast cancer tissues and the survival of patients within 5 years after surgery** Bu Deyong , Zhao Lian , Zhou Yingqiang , Liu Liang , Wang Shuai. Department of General Surgery , the Fifth People's Hospital of Datong City/First Clinical Medical College of Shanxi Datong University , Shanxi Province , Datong 037006 , China

Funding program: Shanxi Provincial Health Commission Research Project ( 2021134)

Corresponding author: Zhou Yingqiang , E-mail: zyq\_229@163. com

**【Abstract】 Objective** To explore the correlation between the expression of long non-coding RNA cancer susceptibility candidate 2 ( lncRNA CASC2 ) , microRNA-532-3p ( miR-532-3p ) in breast cancer ( BC ) tissue and the survival of patients

within 5 years after surgery. **Methods** A total of 127 BC patients admitted to Department of General Surgery , the Fifth People's Hospital of Datong City from January 2015 to June 2018 were selected , BC tissues and para-cancer normal tissues were collected during the operation , and the expressions of lncRNA CASC2 and miR-532-3p in BC tissues and para-cancer normal tissues were detected by fluorescence quantitative PCR; the BC patients were followed up for 5 years after surgery , the survival and death of the patients within 5 years were recorded. The expressions of lncRNA CASC2 and miR-532-3p in para-cancer normal tissues and BC tissues , the expression differences of lncRNA CASC2 and miR-532-3p in BC tissues in different clinicopathological characteristics , the clinicopathological characteristics and the expressions of lncRNA CASC2 and miR-532-3p in BC tissues of survival group and death group were compared. Analyze the correlation between the expression of lncRNA CASC2 and miR-532-3p in BC tissue , the relationship between the expression of lncRNA CASC2 and miR-532-3p in BC tissue and postoperative 5-year survival , the factors affecting postoperative 5-year survival of BC patients , and the predictive value of lncRNA CASC2 and miR-532-3p for postoperative 5-year survival of BC patients. **Results** The expression level of lncRNA CASC2 in BC tissues was significantly lower than that in para-cancer normal tissues , and the expression level of miR-532-3p in BC tissues was significantly higher than that in para-cancer normal tissues (  $t/P = 38.239 / <0.001$  ,  $49.406 / <0.001$  ) . The proportion of patients with tumor diameter  $\geq 2$  cm , TNM stage III , low differentiation of tumors and lymph node metastasis in lncRNA CASC2 low expression group were higher than in the high expression group , while the miR-532-3p low expression group was lower than that in the high expression group ( lncRNA CASC2:  $\chi^2/P = 17.361 / <0.001$  ,  $17.052 / <0.001$  ,  $14.694 / <0.001$  ,  $13.173 / <0.001$  , miR-532-3p:  $\chi^2/P = 10.733 / 0.001$  ,  $9.813 / 0.002$  ,  $10.134 / 0.001$  ,  $7.444 / 0.006$  ) . 127 BC patients were followed up for 5 years after surgery , without loss of follow-up , 99 cases survived ( survival group ) , 28 cases died ( death group ) . The proportion of patients with tumor diameter  $\geq 2$  cm , TNM stage III , low differentiation of tumors , lymph node metastasis and miR-532-3p expression level in the death group were higher than in the survival group , while the lncRNA CASC2 expression level in the death group was lower than in the survival group [  $\chi^2(t) / P = 5.211 / 0.022$  ,  $27.149 / <0.001$  ,  $27.990 / <0.001$  ,  $4.590 / 0.032$  ,  $19.155 / <0.001$  ,  $10.818 / <0.001$  ] . lncRNA CASC2 was negatively correlated with miR-532-3p expression in BC tissues (  $r/P = -0.561 / <0.001$  ) . The 5-year overall survival rate of BC patients after surgery in the lncRNA CASC2 high expression group was 89.23% ( 58/65 ) higher than that in the lncRNA CASC2 low expression group 66.13% ( 41/62 ) (  $\chi^2/P = 9.854 / 0.002$  ) ; the 5-year overall survival rate of BC patients after surgery in the miR-532-3p high expression group was 65.57% ( 40/61 ) lower than that in the miR-532-3p low expression group 89.39% ( 59/66 ) (  $\chi^2/P = 10.466 / 0.001$  ) . Tumor diameter  $\geq 2$  cm , TNM stage III , low differentiation of tumors , lymph node metastasis , lncRNA CASC2 low expression , and miR-532-3p high expression were all independent risk factors affecting the survival of BC patients within 5 years after surgery [  $HR(95\% CI) = 2.255(1.192 - 4.263)$  ,  $2.143(1.252 - 3.666)$  ,  $3.089(1.386 - 6.887)$  ,  $2.219(1.223 - 4.026)$  ,  $2.606(1.174 - 5.788)$  ,  $2.855(1.592 - 5.120)$  ] . The area under curve ( AUC ) of lncRNA CASC2 , miR-532-3p , their combined in predicting postoperative 5-year survival of BC patients was 0.840 , 0.852 and 0.908 , respectively , AUC predicted by the combination of the two methods was higher than that predicted by lncRNA CASC2 and miR-532-3p separately (  $Z/P = 2.246 / 0.025$  ,  $2.033 / 0.042$  ) . **Conclusion** The expression of lncRNA CASC2 is down-regulated and the expression of miR-532-3p is up-regulated in BC tissues , and the changes in BC patients who died within 5 years after surgery are more significant than those who survived. The expressions of both are correlated with clinicopathological characteristics , and are of high value in predicting the survival of BC patients within 5 years after surgery.

**【Key words】** Breast cancer; Long non-coding RNA cancer susceptibility candidate 2; MicroRNA-532-3p; Survival within 5 years after surgery; Correlation

乳腺癌( breast cancer ,BC) 是女性常见肿瘤 ,其特点是在分子和临床水平上的异质性<sup>[1]</sup>。近年来 ,BC 的治疗已取得许多进展 ,但其仍是女性癌症死亡的重要原因<sup>[2]</sup>。长链非编码 RNA 癌易感性候选基因 2 ( long non-coding RNA cancer susceptibility candidate 2 , lncRNA CASC2) 是一种肿瘤抑制基因 ,能参与调节血管生成及癌细胞增殖和侵袭 ,其在 BC 等多种癌症中下调 ,与癌细胞增殖和诱导细胞凋亡具有密切关联<sup>[3-4]</sup>。微小 RNA( microRNA ,miRNA) 能参与癌症在

内的多种人类疾病。其中 ,BC 组织中 miR-532-3p 呈高表达 ,具有致癌作用<sup>[5]</sup>。报道显示 ,lncRNA-miRNA 轴在上皮间充质转化和癌症干细胞中发挥关键作用 ,参与癌症进展<sup>[6]</sup>。研究表明 ,lncRNA CASC2 能通过靶向调节 miR-532-3p 抑制氧化型低密度脂蛋白诱导的血管平滑肌细胞增殖 ,促进细胞凋亡<sup>[7]</sup>。但目前 lncRNA CASC2、miR-532-3p 与 BC 患者预后的关系尚未见研究报道。因此 ,现分析 lncRNA CASC2、miR-532-3p 在 BC 组织中的表达及其与患者预后的相

关性 报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2015 年 1 月—2018 年 6 月大同市第五人民医院普通外科收治女性 BC 患者 127 例, 年龄 34 ~ 67(52.15 ± 6.22) 岁, 其中 ≥ 52 岁 63 例, < 52 岁 64 例; 绝经 69 例, 未绝经 58 例; 肿瘤直径: ≥ 2 cm 62 例, < 2 cm 65 例; TNM 分期: I ~ II 期 84 例, III 期 43 例; 肿瘤分化程度: 中、高分化 88 例, 低分化 39 例; 有淋巴结转移 59 例, 无淋巴结转移 68 例; 分子分型: Luminal A 型 37 例, Luminal B 型 35 例, HER2 过表达型 25 例, 基底样型 30 例。手术过程中收集患者 BC 组织及癌旁正常组织。本研究已经获得医院伦理委员会批准(临床 2014-10-2), 患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 (1) 纳入标准: ①符合《乳腺癌诊疗规范(2018 年版)》<sup>[8]</sup> 中的诊断标准, 且经病理学确诊; ②临床资料完整, 且接受随访者; ③均是初次确诊患者, 入组前未进行相关治疗。(2) 排除标准: ①存在其他部位恶性肿瘤; ②自身免疫性疾病或全身感染性疾病; ③脏器功能严重损伤。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 BC 组织和癌旁正常组织中 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达检测: 将 BC 组织及癌旁正常组织制成匀浆, 采用 RNA 抽提试剂盒(广州瑞博公司, 批号 RB7915) 提取 BC 组织及癌旁正常组织总 RNA, 反转录合成 cDNA(试剂盒购自太原市川至生物公司, 批号 16724L)。采用 PCR 扩增仪(美国赛默飞世尔公司, 型号 SimpliAmp) 进行扩增。总反应体系 30 μl 根据 PCR 试剂盒(广州瑞博公司, 批号 RB8139) 配制。PCR 反应条件: 86℃ 4 min、95℃ 17 s、72℃ 15 s、81℃ 22 s, 共 35 个循环。2<sup>-ΔΔCt</sup> 法计算 lncRNA CASC2(内参为 GAPDH)、miR-532-3p(内参为 U6) 相对表达量。所有引物均由深圳子科生物公司合成, 引物序列见表 1。

表 1 lncRNA CASC2、miR-532-3p 引物序列

Tab.1 lncRNA CASC2, miR-532-3p primer sequences

基因名称	上游引物	下游引物
lncRNA CASC2	5'-GCTGATCAGAGCACA-TTGA-3'	5'-ATAAAGGTGCCACA-ACTGC-3'
miR-532-3p	5'-GAATATTCTCCACACC-3'	5'-TATGGTTTTCAGCGACT-GTGTGAT-3'
GAPDH	5'-TACAGGACAGTCAGT-GGTGGA-3'	5'-ACATCTAGCTTAGGA-ATGTGGC-3'
U6	5'-GCTTCGGCAGCACAT-ATACTAAAT-3'	5'-CGCTTCACGAATTTGC-GTGCAT-3'

1.3.2 随访: BC 患者术后随访 5 年(以电话和门诊复查为随访方式) 随访开始时间为术后第 1 日, 截止时间为 2023 年 6 月 30 日或患者死亡。随访频率: 前 2 年每 3 个月进行 1 次随访, 后 3 年每 6 个月进行 1 次随访。记录患者 5 年内生存和死亡情况。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 25.0 软件处理数据。正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用 *t* 检验; 计数资料以频数或率(%) 表示, 组间比较用  $\chi^2$  检验; Pearson 法分析 BC 组织中 lncRNA CASC2 与 miR-532-3p 表达的相关性; Cox 回归分析 BC 患者术后 5 年内生存的影响因素; 受试者工作特征(ROC) 曲线评价 lncRNA CASC2、miR-532-3p 对 BC 患者术后 5 年内生存的预测价值, 计算曲线下面积(AUC) 并行 *Z* 检验进行比较。P < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌旁正常组织和 BC 组织 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达比较 BC 组织中 lncRNA CASC2 表达水平低于癌旁正常组织, miR-532-3p 表达水平高于癌旁正常组织(P < 0.01), 见表 2。

表 2 癌旁正常组织和 BC 组织 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab.2 Comparison of lncRNA CASC2 and miR-532-3p expression between normal tissue adjacent to cancer and BC tissue

组 织	例数	lncRNA CASC2	miR-532-3p
癌旁正常组织	127	1.00 ± 0.05	1.00 ± 0.07
BC 组织	127	0.59 ± 0.11	3.17 ± 0.49
<i>t</i> 值		38.239	49.406
<i>P</i> 值		<0.001	<0.001

2.2 BC 组织中 lncRNA CASC2 和 miR-532-3p 表达在不同临床病理特征中的差异比较 分别以 BC 组织中 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达水平的平均值(0.59、3.17) 作为临界值, 将患者分为 lncRNA CASC2 高表达组(≥ 0.59) 65 例和低表达组(< 0.59) 62 例、miR-532-3p 高表达组(≥ 3.17) 61 例和低表达组(< 3.17) 66 例。结果发现, BC 组织中 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达水平与年龄、是否绝经、分子分型无关(P > 0.05); 肿瘤直径 ≥ 2 cm、TNM 分期 III 期、肿瘤分化程度低分化、淋巴结转移者比例 lncRNA CASC2 低表达组高于高表达组, 而 miR-532-3p 低表达组低于高表达组(P 均 < 0.01), 见表 3。

2.3 生存组和死亡组患者临床病理特征及 BC 组织

lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达差异比较 127 例 BC 患者术后随访 5 年,生存 99 例(生存组),死亡 28 例(死亡组)。2 组 BC 患者年龄、是否绝经、分子分型比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。肿瘤直径 $\geq 2$  cm、TNM 分期 III 期、肿瘤分化程度低分化、淋巴结转移者比例及 miR-532-3p 表达水平死亡组高于生存组,而 lncRNA CASC2 表达水平死亡组低于生存组( $P <$

0.01),见表 4。

2.4 BC 组织 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达的相关性分析 由 TargetScanHuman 网站预测结果可知,lncRNA CASC2 与 miR-532-3p 之间有 12 个互补结合位点,lncRNA CASC2 可能靶向作用于 miR-532-3p 表达,见图 1。BC 组织中 lncRNA CASC2 与 miR-532-3p 表达呈负相关( $r = -0.561, P < 0.001$ )。

表 3 BC 组织中 lncRNA CASC2 和 miR-532-3p 表达水平在不同临床病理特征患者中差异比较 [例(%)]

Tab. 3 Comparison of differences in lncRNA CASC2 and miR-532-3p expression levels in BC tissues among patients with different clinical and pathological characteristics

临床病理特征	例数	lncRNA CASC2		$\chi^2$ 值	P 值	miR-532-3p		$\chi^2$ 值	P 值	
		高表达组 (n=65)	低表达组 (n=62)			高表达组 (n=61)	低表达组 (n=66)			
年龄	$\geq 52$ 岁	63	30(46.15)	33(53.23)	0.635	0.426	32(52.46)	31(46.97)	0.382	0.536
	<52 岁	64	35(53.85)	29(46.77)			29(47.54)	35(53.03)		
绝经	是	69	34(52.31)	35(56.45)	0.220	0.639	37(60.66)	32(48.48)	1.893	0.169
	否	58	31(47.69)	27(43.55)			24(39.34)	34(51.52)		
肿瘤直径	$\geq 2$ cm	62	20(30.77)	42(67.74)	17.361	<0.001	39(63.93)	23(34.85)	10.733	0.001
	<2 cm	65	45(69.23)	20(32.26)			22(36.07)	43(65.15)		
TNM 分期	I ~ II 期	84	54(83.08)	30(48.39)	17.052	<0.001	32(52.46)	52(78.79)	9.813	0.002
	III 期	43	11(16.92)	32(51.61)			29(47.54)	14(21.21)		
肿瘤分化程度	中、高分化	88	55(84.62)	33(53.23)	14.694	<0.001	34(55.74)	54(81.82)	10.134	0.001
	低分化	39	10(15.38)	29(46.77)			27(44.26)	12(18.18)		
淋巴结转移	是	59	20(30.77)	39(62.90)	13.173	<0.001	36(59.02)	23(34.85)	7.444	0.006
	否	68	45(69.23)	23(37.10)			25(40.98)	43(65.15)		
分子分型	Luminal A 型	37	17(26.15)	20(32.26)	0.573	0.449	19(31.15)	18(27.27)	0.231	0.631
	Luminal B 型	35	18(27.69)	17(27.42)			16(26.23)	19(28.79)		
	HER2 过表达型	25	14(21.54)	11(17.74)			11(18.03)	14(21.21)		
	基底样型	30	16(24.62)	14(22.58)			15(24.59)	15(22.73)		

表 4 生存组和死亡组临床病理特征及 BC 组织中 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达比较

Tab. 4 Comparison of clinical pathological characteristics and lncRNA CASC2 and miR-532-3p expression in BC tissues between survival and death groups

临床病理特征	例数	生存组 (n=99)	死亡组 (n=28)	$\chi^2/t$ 值	P 值	
年龄 [例(%)]	$\geq 52$ 岁	63	47(47.47)	16(57.14)	0.816	0.366
	<52 岁	64	52(52.53)	12(42.86)		
绝经 [例(%)]	是	69	54(54.55)	15(53.57)	0.008	0.927
	否	58	45(45.45)	13(46.43)		
肿瘤直径 [例(%)]	$\geq 2$ cm	62	43(43.43)	19(67.86)	5.211	0.022
	<2 cm	65	56(56.57)	9(32.14)		
TNM 分期 [例(%)]	I ~ II 期	84	77(77.78)	7(25.00)	27.149	<0.001
	III 期	43	22(22.22)	21(75.00)		
肿瘤分化程度 [例(%)]	中、高分化	88	80(80.81)	8(28.57)	27.990	<0.001
	低分化	39	19(19.19)	20(71.43)		
淋巴结转移 [例(%)]	是	59	41(41.41)	18(64.29)	4.590	0.032
	否	68	58(58.59)	10(35.71)		
分子分型 [例(%)]	Luminal A 型	37	29(29.29)	8(28.57)	0.006	0.941
	Luminal B 型	35	29(29.29)	6(21.43)		
	HER2 过表达型	25	18(18.18)	7(25.00)		
	基底样型	30	23(23.23)	7(25.00)		
lncRNA CASC2 ( $\bar{x} \pm s$ )	127	0.65 $\pm$ 0.13	0.38 $\pm$ 0.04	10.818	<0.001	
miR-532-3p ( $\bar{x} \pm s$ )	127	2.71 $\pm$ 0.41	4.80 $\pm$ 0.77	19.155	<0.001	



图 1 lncRNA CASC2 靶向 miR-532-3p 的生物信息学分析  
Fig. 1 Bioinformatics analysis of lncRNA CASC2 targeting miR-532-3p

2.5 BC 组织中 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达与患者术后 5 年内生存的关系 lncRNA CASC2 高表达组 BC 患者术后 5 年内总生存率为 89.23% (58/65), 显著高于 lncRNA CASC2 低表达组 66.13% (41/62) ( $\chi^2 = 9.854, P = 0.002$ ); miR-532-3p 高表达组 BC 患者术后 5 年内总生存率为 65.57% (40/61), 显著低于 miR-532-3p 低表达组的 89.39% (59/66) ( $\chi^2 = 10.466, P = 0.001$ )。

2.6 影响 BC 患者术后 5 年内生存的多因素 Cox 回归分析 以 BC 患者术后 5 年内生存为因变量(赋值: 是“0”; 否为“1”), 以上述结果中  $P < 0.05$  项目为自变量进行多因素 Cox 回归分析 结果显示: 肿瘤直径  $\geq 2$  cm、TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、有淋巴结转移、lncRNA CASC2 低表达、miR-532-3p 高表达均是影响 BC 患者术后 5 年内生存的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), 见表 5。

表 5 影响 BC 患者术后 5 年内生存的多因素 Cox 回归分析  
Tab. 5 Multivariate Cox regression analysis on the survival of BC patients within 5 years after surgery

变量	$\beta$ 值	SE 值	Wald 值	P 值	HR 值	95% CI
肿瘤直径 $\geq 2$ cm	0.813	0.325	6.258	0.012	2.255	1.192 ~ 4.263
TNM 分期 III 期	0.762	0.274	7.734	0.005	2.143	1.252 ~ 3.666
肿瘤分化程度低	1.128	0.409	7.606	0.006	3.089	1.386 ~ 6.887
淋巴结转移	0.797	0.304	6.873	0.009	2.219	1.223 ~ 4.026
lncRNA CASC2 低	0.958	0.407	5.540	0.019	2.606	1.174 ~ 5.788
miR-532-3p 高	1.049	0.298	12.391	<0.001	2.855	1.592 ~ 5.120

2.7 lncRNA CASC2、miR-532-3p 预测 BC 患者术后 5 年内的生存价值 绘制 lncRNA CASC2、miR-532-3p 预测 BC 患者术后 5 年内的生存价值 ROC 曲线, 并计算 AUC 结果显示: lncRNA CASC2、miR-532-3p 及二者联合预测 BC 患者术后 5 年内生存的 AUC 分别为 0.840、0.852、0.908, 二者联合预测的 AUC 大于各自单独预测 ( $Z/P = 2.246/0.025, 2.033/0.042$ ), 见表 6、图 2。

### 3 讨论

BC 是一种高度异质性肿瘤, 其病因和病理表现因

表 6 lncRNA CASC2、miR-532-3p 预测 BC 患者术后 5 年内生存的价值分析

Tab. 6 Analysis of the value of lncRNA CASC2 and miR-532-3p in predicting the survival of BC patients within 5 years after surgery

指标	截断值	AUC	95% CI	敏感度	特异度	约登指数
lncRNA CASC2	0.54	0.840	0.765 ~ 0.899	0.789	0.779	0.568
miR-532-3p	3.89	0.852	0.776 ~ 0.907	0.761	0.782	0.543
二者联合		0.908	0.844 ~ 0.952	0.926	0.710	0.637

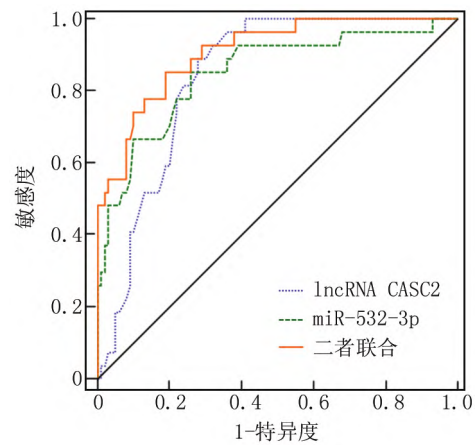


图 2 lncRNA CASC2、miR-532-3p 预测 BC 患者术后 5 年内生存的 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curves of lncRNA CASC2 and miR-532-3p predicting survival within 5 years after surgery in patients with BC

人而异。近年来, BC 发病率逐年上升, 但由于诊断、治疗及护理的改善, 病死率有所下降<sup>[9]</sup>。BC 由复杂的细胞类型组成, 包括肿瘤、基质和免疫细胞, 每种细胞都可以呈现不同的表型, 通过相互作用促进肿瘤进展和治疗耐药性, 也强烈影响患者病情进展及预后<sup>[10]</sup>。因此, 寻找预测 BC 进展及预后的指标至关重要。

许多 miRNA 和 lncRNA 能参与乳腺恶性肿瘤的发生和发育过程, 可能在 BC 的早期诊断、治疗和预后方面提供新的见解<sup>[11-12]</sup>。lncRNA 是一种新型基因调节因子, 不编码蛋白质, 但以 RNA 的形式调节不同水平的基因表达, 与人类疾病尤其是癌症的进展和预后有关。部分 lncRNA 的异常表达可能与癌细胞过度生长和 BC 预后不良有关<sup>[13-14]</sup>。已有研究表明, lncRNA CASC2 在 BC 组织和细胞中表达显著降低, 其过表达能抑制 BC 细胞活力和迁移<sup>[15]</sup>。Zhang 等<sup>[16]</sup>报道, lncRNA CASC2 在 BC 组织和细胞系中显著下调, 其能诱导细胞周期停滞, 通过调节转化生长因子- $\beta$  信号通路抑制 BC 细胞增殖和转移, 诱导 BC 的早期凋亡。

lncRNA CASC2 还能调控细胞肿瘤抗原 p53 基因表达, 进而阻断包括乳腺组织在内的多种组织中的癌变过程<sup>[17]</sup>。在本研究中, BC 组织中 lncRNA CASC2 表达水平显著低于癌旁正常组织; 且 lncRNA CASC2 高表达组 BC 患者术后 5 年内总生存率较 lncRNA CASC2 低表达组高; 与 Orak 等和 Zhang 等研究结果一致<sup>[15-16]</sup>。表明 lncRNA CASC2 可能与 BC 的发生及预后有关, 其高表达提示患者预后生存较好。可能原因是 lncRNA CASC2 活性低会导致 BC 细胞增殖和迁移能力增强, 导致 BC 的进展恶化。

miRNA 通过抑制信使 RNA 翻译负调节下游基因表达, 在生物过程中起着重要作用<sup>[18-21]</sup>。有研究表明, miR-532-3p 在 BC 中表达显著上调, 是环状 RNA (circRNA) 103809 的直接靶标, 其水平上调能逆转 circRNA 103809 诱导的抗肿瘤效果, 进而在 BC 进展中发挥作用<sup>[22]</sup>。Peng 等<sup>[23]</sup>报道, 三阴性 BC 组织中 miR-532-5p 水平升高, miR-532-5p 可预测三阴性 BC 的恶性肿瘤发生和预后不良。本研究发现, BC 组织中 miR-532-3p 表达显著高于癌旁正常组织, 且 miR-532-3p 高表达组 BC 患者术后 5 年内总生存率较 miR-532-3p 低表达组低; 与 Liu 等和 Peng 等报道的结果一致<sup>[22-23]</sup>。提示 miR-532-3p 可能参与 BC 的发生和预后, 其高表达提示患者预后生存较差。可能原因是 miR-532-3p 高表达会促进 BC 细胞恶性生物学行为, 进而使 BC 恶性生长。

本研究发现, BC 组织中 lncRNA CASC2 与 miR-532-3p 表达呈负相关, 二者表达与肿瘤直径、TNM 分期、肿瘤分化程度、淋巴结转移相关, 表明 lncRNA CASC2 和 miR-532-3p 可能存在靶向调控关系, 影响 BC 患者临床病理特征。进一步研究发现, 死亡组 BC 组织中 lncRNA CASC2 表达水平较生存组低, miR-532-3p 表达水平较生存组高, 表明 lncRNA CASC2 和 miR-532-3p 表达与 BC 患者术后 5 年内生存关系密切, 可影响 BC 患者预后。Cox 回归分析和 ROC 曲线发现, 肿瘤直径  $\geq 2$  cm、TNM 分期 III 期、肿瘤低分化、有淋巴结转移、lncRNA CASC2 低表达、miR-532-3p 高表达均是影响 BC 患者术后 5 年内生存的独立危险因素; lncRNA CASC2 和 miR-532-3p 二者联合对 BC 患者术后 5 年内生存具有较高预测效能。提示临床上要重点关注 BC 患者的上述危险因素, 对于 lncRNA CASC2 和 miR-532-3p 表达异常的 BC 患者, 临床上给予及时的治疗和干预, 可延长患者生存期。

综上所述, BC 组织中 lncRNA CASC2 表达下调, miR-532-3p 表达上调, 且术后 5 年内死亡的 BC 患者

较存活患者变化更显著, 对预测 BC 患者术后 5 年内生存情况价值较高。但本研究未探究 lncRNA CASC2 靶向调控 miR-532-3p 的具体机制, 下一步将通过基础细胞实验来加以验证。

利益冲突: 所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

卜德永: 设计研究方案, 实施研究过程, 论文撰写; 赵连: 提出研究思路, 分析试验数据; 周应强: 实施研究过程, 资料搜集整理, 论文修改; 刘亮、王帅: 进行统计学分析, 论文审核  
参考文献

- [1] Nolan E, Lindeman GJ, Visvader JE. Deciphering breast cancer: From biology to the clinic [J]. Cell, 2023, 186(8): 1708-1728. DOI: 10.1016/j.cell.2023.01.040.
- [2] Michaels E, Worthington RO, Rusiecki J. Breast cancer: Risk assessment, screening, and primary prevention [J]. Med Clin North Am, 2023, 107(2): 271-284. DOI: 10.1016/j.mena.2022.10.007.
- [3] Shahmir S, Zahmatkesh N, Mirzaahmadi S, et al. LncRNA CASC2 inhibits progression of glioblastoma by regulating the expression of AKT in T98G cell line, treated by TMZ and thiosemicarbazone complex [J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2023, 24(5): 1553-1560. DOI: 10.31557/APJCP.2023.24.5.1553.
- [4] Kang L, Sun J, Liu J, et al. Long non-coding RNA CASC2 functions as a tumor suppressor in colorectal cancer via modulating the miR-18a-5p/BTG3 pathway [J]. Cell J, 2022, 24(11): 665-672. DOI: 10.22074/cellj.2022.8036.
- [5] Huang L, Tang X, Shi X, et al. miR-532-5p promotes breast cancer proliferation and migration by targeting RERG [J]. Exp Ther Med, 2020, 19(1): 400-408. DOI: 10.3892/etm.2019.8186.
- [6] Venkatesh J, Wasson MD, Brown JM, et al. LncRNA-miRNA axes in breast cancer: Novel points of interaction for strategic attack [J]. Cancer Lett, 2021, 509(1): 81-88. DOI: 10.1016/j.canlet.2021.04.002.
- [7] Wang C, Zhao J, Nan X, et al. Long noncoding RNA CASC2 inhibits ox-LDL-mediated vascular smooth muscle cells proliferation and migration via the regulation of miR-532-3p/PAPD5 [J]. Mol Med, 2020, 26(1): 74-82. DOI: 10.1186/s10020-020-00200-3.
- [8] 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]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 70-99. DOI: 10.12151/JMCM.2019.03-45.
- [9] Bonet C, Crous-Bou M, Tsilidis KK, et al. The association between body fatness and mortality among breast cancer survivors: Results from a prospective cohort study [J]. Eur J Epidemiol, 2023, 38(5): 545-557. DOI: 10.1007/s10654-023-00979-5.
- [10] Zhao N, Rosen JM. Breast cancer heterogeneity through the lens of single-cell analysis and spatial pathologies [J]. Semin Cancer Biol, 2022, 32(1): 3-10. DOI: 10.1016/j.semcancer.2021.07.010.
- [11] 汪伶俐, 田武国, 赵健洁, 等. lncRNA NRON 靶向 miR-185-5p 调节乳腺癌细胞化疗耐药性的机制研究 [J]. 疑难病杂志, 2022, 21(10): 1088-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.016.

(下转 417 页)

- sponse and regulating PD-L1 expression [J]. *Theranostics* ,2021 ,11 ( 18 ) : 9162-9176. DOI: 10. 7150/tno. 59605.
- [14] Qin Y ,Hu Q ,Xu J ,et al. PRMT5 enhances tumorigenicity and glycolysis in pancreatic cancer via the FBW7/cMyc axis [J]. *Cell Commun Signal* ,2019 ,17 ( 1 ) : 30-39. DOI: 10. 1186/s12964-019-0344-4.
- [15] Mueller HS ,Fowler CE ,Dalin S ,et al. Acquired resistance to PRMT5 inhibition induces concomitant collateral sensitivity to paclitaxel [J]. *Proc Natl Acad Sci USA* ,2021 ,118 ( 34 ) : 5118-5124. DOI: 10. 1073/pnas. 2024055118.
- [16] 王明政,金妙妙,宋佳璐,等. 过表达 lncRNA HCG18 调控 miR-107/CDKN2B 轴对甲状腺癌细胞增殖、迁移和侵袭的机制研究 [J]. *广东医学* ,2023 ,44 ( 3 ) : 312-319. DOI: 10. 13820/j. cnki. gdlyx. 20224021.
- [17] Banerjee M ,Kulhari K ,Saha TK. Assessment of DNA methylation in p15 ,p16 and E-Cadherin genes as a screening tool for early carcinoma cervix [J]. *Indian J Clin Biochem* ,2020 ,35 ( 4 ) : 423-429. DOI: 10. 1007/s12291-019-00837-w.
- [18] Xia L ,Zhang W ,Gao L. Clinical and prognostic effects of CDKN2A , CDKN2B and CDH13 promoter methylation in ovarian cancer: A study using meta-analysis and TCGA data [J]. *Biomarkers* ,2019 ,24 ( 7 ) : 700-711. DOI: 10. 1080/1354750X. 2019. 1652685.
- [19] Xu TP ,Wang YF ,Xiong WL ,et al. E2F1 induces TINCR transcriptional activity and accelerates gastric cancer progression via activation of TINCR/STAU1/CDKN2B signaling axis [J]. *Cell Death Dis* ,2017 ,8 ( 6 ) : 2837-2846. DOI: 10. 1038/cddis. 2017. 205.
- [20] Lei L ,Wang Y ,Liu R ,et al. Transfer of miR-4755-5p through extracellular vesicles and particles induces decitabine resistance in recipient cells by targeting CDKN2B [J]. *Mol Carcinog* ,2023 ,62 ( 6 ) : 743-753. DOI: 10. 1002/mc. 23521.
- [21] Shang Y ,Li X ,Liu W ,et al. Comprehensive genomic profile of Chinese lung cancer patients and mutation characteristics of individuals resistant to icotinib/gefitinib [J]. *Sci Rep* ,2020 ,10 ( 1 ) : 20243. DOI: 10. 1038/s41598-020-76791-y.
- [22] 刘艳红,李虎,杨翔,等. 子宫内膜癌组织 lncRNACARLo-5、CDK2、CDKN1A 表达及临床意义 [J]. *疑难病杂志* ,2021 ,20 ( 11 ) : 1100-1105. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 11. 005.
- [23] 王燕翔,李彧白,王丽伶,等. 宫颈癌患者血清 IL-6、CA125、SCCA 的表达水平及其临床意义 [J]. *疑难病杂志* ,2019 ,18 ( 5 ) : 489-492. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2019. 05. 014.
- [24] Yang L ,Ma DW ,Cao YP ,et al. PRMT5 functionally associates with EZH2 to promote colorectal cancer progression through epigenetically repressing CDKN2B expression [J]. *Theranostics* ,2021 ,11 ( 8 ) : 3742-3759. DOI: 10. 7150/tno. 53023.

( 收稿日期: 2023 - 12 - 10 )

( 上接 406 页 )

- [12] Hu H ,Zhang H ,Xing Y ,et al. The lncRNA THOR interacts with and stabilizes hnRNP D to promote cell proliferation and metastasis in breast cancer [J]. *Oncogene* ,2022 ,41 ( 49 ) : 5298-5314. DOI: 10. 1038/s41388-022-02495-4.
- [13] 刘凡,施文瑜,刘益飞,等. 三阴性乳腺癌组织长链非编码 RNA-P21、microRNA-17-3p 的表达及其临床意义 [J]. *中国现代医学杂志* ,2023 ,33 ( 5 ) : 16-22. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005-8982. 2023. 05. 003.
- [14] Azman AA ,Siok-Fong C ,Rajab NF ,et al. The potential roles of lncRNA TINCR in triple negative breast cancer [J]. *Mol Biol Rep* ,2023 ,50 ( 9 ) : 7909-7917. DOI: 10. 1007/s11033-023-08661-5.
- [15] Orak G ,Rezaei HB ,Ameli F ,et al. The expression of lncRNAs CASC2 ,NEAT1 ,LINC00299 in breast cancer tissues and their relationship with the XBP1 splicing rate in Iranian patients during 2014-2019: A cross-sectional study [J]. *Health Sci Rep* ,2023 ,6 ( 9 ) : e1552. DOI: 10. 1002/hsr2. 1552.
- [16] Zhang Y ,Zhu M ,Sun Y ,et al. Upregulation of lncRNA CASC2 suppresses cell proliferation and metastasis of breast cancer via inactivation of the TGF-β signaling pathway [J]. *Oncol Res* ,2019 ,27 ( 3 ) : 379-387. DOI: 10. 3727/096504018X15199531937158.
- [17] Ghafouri-Fard S ,Sohrabi B ,Hussen BM ,et al. Down-regulation of MEG3 ,PANDA and CASC2 as p53-related lncRNAs in breast cancer [J]. *Breast Dis* ,2022 ,41 ( 1 ) : 137-143. DOI: 10. 3233/BD-210069.
- [18] Jordan-Alejandre E ,Campos-Parra AD ,Castro-López DL ,et al. Potential miRNA use as a biomarker: From breast cancer diagnosis to metastasis [J]. *Cells* ,2023 ,12 ( 4 ) : 525-542. DOI: 10. 3390/cells12040525.
- [19] 曹琳,尹红,朱静,等. miRNA-24 靶向调控 MEK/ERK 信号通路对乳腺癌转移的作用 [J]. *南昌大学学报: 医学版* ,2023 ,63 ( 3 ) : 12-17. DOI: 10. 13764/j. cnki. ncdm. 2023. 03. 003.
- [20] 汪伶俐,田武国,赵健洁,等. lncRNA NRON 靶向 miR-185-5p 调节乳腺癌细胞化疗耐药性的机制研究 [J]. *疑难病杂志* ,2022 ,21 ( 10 ) : 1088-1095. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2022. 10. 016.
- [21] 袁南贵,罗雪平,胡玉萍,等. QPRT、miR-26b-5p 在乳腺癌中表达及其与患者预后的关系 [J]. *疑难病杂志* ,2021 ,20 ( 5 ) : 476-480 ,487. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6450. 2021. 05. 009.
- [22] Liu M ,Luo C ,Dong J ,et al. CircRNA\_103809 suppresses the proliferation and metastasis of breast cancer cells by sponging microRNA-532-3p ( miR-532-3p ) [J]. *Front Genet* ,2020 ,11 ( 1 ) : 485-496. DOI: 10. 3389/fgene. 2020. 00485.
- [23] Peng Y ,Huang X ,Wang H. lncRNA ACTA2-AS1 predicts malignancy and poor prognosis of triple-negative breast cancer and regulates tumor progression via modulating miR-532-5p [J]. *BMC Mol Cell Biol* ,2022 ,23 ( 1 ) : 34-42. DOI: 10. 1186/s12860-022-00432-7.

( 收稿日期: 2023 - 09 - 26 )