

# 乳腺癌组织中 lncRNA PVT1 的表达与患者临床特征及总体生存率的关系

牛智平<sup>1</sup>, 王娟<sup>2</sup>, 汪富涛<sup>1</sup>, 成勇<sup>1</sup>, 舒俊伟<sup>1</sup>, 杜嘉源<sup>1</sup>

(1. 安康市人民医院普外科, 陕西安康 725000, 2. 西安大兴医院妇产科 西安 710014)

**摘要:**目的 探讨乳腺癌组织中 lncRNA PVT1 的表达与患者临床特征及总体生存率的关系。方法 采用实时荧光定量 PCR 法检测乳腺癌组织及其相应癌旁正常组织中 lncRNA PVT1 的相对表达量; 分析 lncRNA PVT1 表达水平与乳腺癌患者临床特征与总体生存率间的关系。结果 lncRNA PVT1 在乳腺癌组织中的相对表达量显著高于癌旁正常组织 (0.007 5 vs 0.003), 其差异具有统计学意义 ( $P=0.0186$ )。lncRNA PVT1 表达水平与乳腺癌患者的年龄 ( $\chi^2=5.948$ ,  $P=0.015$ )、临床分期 ( $\chi^2=12.349$ ,  $P=0.006$ )、淋巴结转移 ( $\chi^2=20.942$ ,  $P<0.001$ )、远端转移 ( $\chi^2=5.330$ ,  $P=0.021$ ) 和 Her2 ( $\chi^2=5.221$ ,  $P=0.022$ ) 显著相关。lncRNA PVT1 高表达组患者的总体生存率 (overall survival, OS) 显著低于 lncRNA PVT1 低表达组, 差异具有统计学意义 ( $P=0.036$ )。结论 lncRNA PVT1 是一种可预测乳腺癌患者预后的有潜力的生物学指标。

**关键词:** 乳腺癌; lncRNA PVT1; 临床特征; 总体生存率

中图分类号: R737.9; R730.43 文献标识码: A 文章编号: 1671-7414 (2020) 05-134-03

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2020.05.035

## Relationship between the Expression of lncRNA PVT1 in Breast Cancer Tissues and the Clinical Characteristics and Overall Survival Rate of Patients

NIU Zhi-ping<sup>1</sup>, WANG Juan<sup>2</sup>, WANG Fu-tao<sup>1</sup>, CHENG Yong<sup>1</sup>, SHU Jun-wei<sup>1</sup>, DU Jia-yuan<sup>1</sup>

(1. Department of General Surgery, Ankang People's Hospital, Shaanxi Ankang 725000, China;

2. Department of Obstetrics, Xi'an Daxing Hospital, Xi'an 710014, China)

**Abstract: Objective** To investigate the relationship between the expression of lncRNA PVT1 in breast cancer tissues and the clinical characteristics and overall survival rate of patients. **Methods** The relative expression of lncRNA PVT1 in breast cancer tissues and adjacent normal tissues was detected by quantitative real-time PCR. Analyzed the relationship between the expression level of lncRNA PVT1 and the clinical characteristics and overall survival rate of breast cancer patients. **Results** The relative expression of lncRNA PVT1 in breast cancer tissues was significantly higher than that in adjacent normal tissues, and the difference was statistically significant ( $P=0.0186$ ). The expression level of lncRNA PVT1 was significantly correlated with age ( $\chi^2=5.948$ ,  $P=0.015$ ), clinical stage ( $\chi^2=12.349$ ,  $P=0.006$ ), lymph node metastasis ( $\chi^2=20.942$ ,  $P<0.001$ ), distal metastasis ( $\chi^2=5.330$ ,  $P=0.021$ ), and Her2 ( $\chi^2=5.221$ ,  $P=0.022$ ) in breast cancer patients. Overall survival rate (OS) of patients with high expression of lncRNA PVT1 was significantly lower than that of patients with low expression of lncRNA PVT1, and the difference was statistically significant ( $P=0.036$ ). **Conclusion** lncRNA PVT1 is a potential biological indicator to predict the prognosis of breast cancer patients.

**Keywords:** breast cancer; lncRNA PVT1; clinical pathology; overall survival rate

乳腺癌是全球范围内女性中最常见和死亡率最高的恶性肿瘤。全球每年新增乳腺癌病例约 167.1 万, 死亡人数约 52.2 万<sup>[1]</sup>, 并且近年来其发病率总体呈上升趋势。目前乳腺癌的分子诊疗发挥着至关重要的作用<sup>[2-4]</sup>。PVT1 是一个长链非编码 RNA (long non-coding RNA, lncRNA), 其位于染色体 8q24 “基因沙漠”区。lncRNA PVT1 被认为是

癌症相关基因的结合区, WANG 等<sup>[5]</sup>在肝细胞癌组织中发现 PVT1 高表达, 并促进肝癌细胞系增殖、细胞循环及干细胞样改变, 且 PVT1 的升高与较差的预后相关。YANG 等<sup>[6]</sup>在非小细胞肺癌中发现 PVT1 高表达, 并且体外癌细胞敲除 PVT1 后可抑制肿瘤细胞的增殖、迁移和侵袭。目前关于 lncRNA PVT1 与乳腺癌的文献报道较少, 本研究通

作者简介: 牛智平 (1970-), 女, 本科, 副主任医师, 研究方向: 乳腺、胃肠道疾病的防治, E-mail: annizhip@163.com。

通讯作者: 汪富涛 (1986-), 男, 硕士, 主治医师, 研究方向: 微创技术在普外科的应用, E-mail: wangfutaotao313@163.com。

过分析乳腺癌中 lncRNA PVT1 的表达水平及其与患者临床特征和总体生存率 (overall survival, OS) 间的关系, 以期对乳腺癌的预后和诊疗提供新的有价值的生物学指标。

## 1 材料与方法

**1.1 研究对象** 选取 2010 年 1 月~2014 年 12 月期间安康市人民医院收治并经病理学检查确诊的乳腺癌患者 148 例为研究对象, 患者均为女性, 年龄 28~83 岁, 平均年龄  $55.22 \pm 10.96$  岁。病理类型均为浸润性癌。手术中留取乳腺癌组织和癌旁正常组织 (距病灶 2 cm)。本研究经我院伦理委员会批准通过, 所有患者均自愿参加且签署知情同意书。

**1.2 仪器与试剂** TRIzol Reagent 购自美国 Invitrogen 公司, RNA 反转录试剂盒和 RT-PCR 试剂盒均购自 TAKARA 公司, PCR 引物的合成和设计由生工生物工程 (上海) 股份有限公司完成, PCR 仪为 ABI Prism 7900HT 型。

**1.3 方法** 采用 TRIzol 法提取乳腺癌组织及其相应癌旁正常组织中的总 RNA, 然后采用 RNA 反转录试剂盒和 RT-PCR 试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA, 以 cDNA 为模板进行 PCR 扩增。结果采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  法进行分析。GAPDH 作为内参基因, 如果癌组织中的表达量高于相应的癌旁组织则为高表达, 反之是低表达。lncRNA PVT1 的引物设计为: 5'-GTCTCCCTATGGAATGTAAG-3', 3'-AGTGTCTTGGCAGTAAAG-5'。GAPDH 的引物设计为: 5'-GGTGGTCTCCTCTGACTTCAACA-3', 3'-GTTGCTGTAGCCAAATTCGTTGT-5'。

**1.4 统计学分析** 采用 SPSS20.0 统计学软件进行数据分析, 采用配对  $t$  检验分析乳腺癌组织及其癌旁正常组织中 lncRNAPVT1 的相对表达量。分别采用  $\chi^2$  和独立样本  $t$  检验分析 lncRNA PVT1 表达水平与乳腺癌患者临床特征之间的关系。采用 log-rank 检验 lncRNA PVT1 表达水平对乳腺癌患者总体生存率的影响。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 lncRNA PVT1 在乳腺癌组织和癌旁正常组织中的相对表达量** 探究 lncRNA PVT1 在乳腺癌组织和癌旁正常组织中的相对表达量, 结果显示 lncRNA PVT1 在乳腺癌组织 (0.075) 中的相对表达量显著高于癌旁正常组织 (0.003), 差异具有统计学意义 ( $P=0.0186$ )。

**2.2 lncRNA PVT1 表达水平与乳腺癌患者临床特征的关系** 见表 1。根据 2.1 的结果, lncRNA PVT1 高表达 60 例, lncRNA PVT1 低表达 88 例。探究 lncRNA PVT1 表达水平与乳腺癌患者临床特征的关系, 结果显示 lncRNA PVT1 表达水平与乳

腺癌患者的年龄 ( $P=0.015$ )、临床分期 ( $P=0.006$ )、淋巴结转移 ( $P<0.001$ )、远端转移 ( $P=0.021$ ) 和 Her2 ( $P=0.022$ ) 显著相关。

表 1 lncRNA PVT1 表达水平与乳腺癌患者临床特征的关系 [n(%)]

临床特征	低表达 (n=88)	高表达 (n=60)	$\chi^2$	P
年龄				
< 60 岁	57(64.8)	53(88.3)	5.948	0.015
≥ 60 岁	31(35.2)	7(11.7)		
临床分期				
I	15(17.0)	9(15.0)	12.349	0.006
II	28(31.8)	26(43.3)		
III	25(28.4)	25(41.7)		
IV	20(22.7)	0(0.0)		
T				
T1	31(35.2)	29(48.3)	1.330	0.249
T2	57(64.8)	31(51.7)		
N				
0	32(36.4)	39(65.0)	20.942	<0.001
1	14(15.9)	9(15.0)		
2	20(22.7)	10(16.7)		
3	22(25.0)	2(3.3)		
M				
0	61(69.3)	40(66.7)	5.330	0.021
1	27(30.7)	20(33.3)		
Her2				
是	38(43.2)	3(5.0)	5.221	0.022
否	50(56.8)	57(95.0)		

注: T. 组织类型; N. 淋巴结转移; M. 远端转移; Her2. 人表皮生长因子受体-2。

**2.3 lncRNA PVT1 表达水平对乳腺癌患者总体生存率的影响** 进一步分析 lncRNA PVT1 表达水平对乳腺癌患者总体生存率的影响, 结果发现 lncRNA PVT1 低表达组患者的中位生存时间为 70 个月, 而 lncRNA PVT1 高表达组患者的中位生存时间为 54 个月。lncRNA PVT1 高表达组患者的 OS 显著低于 lncRNA PVT1 低表达组, 并且其差异具有统计学意义 ( $P=0.036$ ), 见图 1。

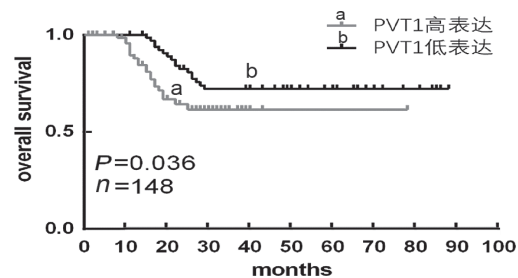


图 1 lncRNA PVT1 表达水平对乳腺癌患者总体生存率的影响

## 3 讨论

近年来, 伴随着我国社会经济的飞速发展, 加之人们生活方式的改变, 恶性肿瘤的发病率和死亡率不断攀升, 严重威胁着人们的健康。乳腺癌是全

球女性中死亡率最高的妇科恶性肿瘤,其严重威胁女性的健康,有分析预测指出乳腺癌发病仍将呈上升趋势。目前乳腺癌的早期诊断和分子治疗发挥着至关重要的作用。PVT1是一个lncRNA, lncRNA PVT1位于染色体8q24“基因沙漠”区。该沙漠区域涵盖了1.8万缺少转录活性的碱基,是基因变异的偏好位置且包含了与疾病相关的高危基因位点,曾经被认为是癌症相关基因的结合区。已有文献报道指出lncRNA PVT1在胃癌<sup>[7]</sup>、非小细胞肺癌、肝细胞癌、大肠癌<sup>[8]</sup>和结直肠癌<sup>[8]</sup>等中均有高表达,但是关于lncRNA PVT1与乳腺癌的研究相对较少。本研究通过分析乳腺癌中lncRNA PVT1的表达水平及其与患者临床特征和OS间的关系,以期对乳腺癌的预后和诊疗提供新的有价值的生物学指标<sup>[9-10]</sup>。结果显示lncRNA PVT1在乳腺癌组织中的相对表达量显著高于癌旁正常组织,其表达水平的高低与患者的年龄、临床分期、淋巴结转移、远端转移和Her2显著相关。并且lncRNA PVT1高表达组患者的OS显著降低。这就提示了lncRNA PVT1是一种可预测乳腺癌患者预后的有潜力的生物学指标。下一步本课题组将在此研究的基础上,进一步深入研究lncRNA PVT1在乳腺癌中的作用机制,为临床应用奠定更深入的理论研究基础。

#### 参考文献:

- [1] 陈万青,郑荣寿.中国女性乳腺癌发病死亡和生存状况[J].中国肿瘤临床,2015,42(13):668-674.  
CHEN Wanqing, ZHENG Rongshou. Incidence, mortality and survival analysis of breast cancer in China[J]. Chinese Journal of Clinical Oncology, 2015, 42(13):668-674.
- [2] 万军.血清肿瘤标志物CA153,CA125,CEA和HER-2联合检测在乳腺癌诊断中的价值[J].现代检验医学杂志,2018,33(6):119-121.  
WAN Jun. Value of combined detection of tumor markers CA153,CA125,CEA and HER-2 in the diagnosis of breast cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(6):119-121.
- [3] 洪宏,袁建芬,喻海忠.血清miR-765和CA153联合检测对乳腺癌的诊断价值[J].现代检验医学杂志,2018,33(3):92-94.  
HONG Hong, YUAN Jianfen, YU Haizhong. Diagnostic value of combined detection of serum miR-765 and CA153 in breast cancer [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2018,33(3):92-94.
- [4] 孔伟伟. lncRNA PVT1对miR-1207-5p的调控作用及其对乳腺癌发生发展的影响[D].天津:天津医科大学,2016.  
KONG Weiwei. Regulation of miR-1207-5p by lncRNA PVT1 and its effect on breast cancer development [D]. Tianjin: Tianjin Medical University, 2016.
- [5] WANG Fang, YUAN Jihang, WANG Shaobing, et al. Oncofetal long noncoding RNA PVT1 promotes proliferation and stem cell-like property of hepatocellular carcinoma cells by stabilizing NOP2[J]. Hepatology (Baltimore, Md.), 2014, 60(4): 1278-1290.
- [6] YANG Yanrong, ZANG Shuzhi, ZHONG Chunlei, et al. Increased expression of the lncRNA PVT1 promotes tumorigenesis in non-small cell lung cancer[J]. International Journal of Clinical and Experimental Pathology, 2014, 7(10): 6929-6935.
- [7] DING Jian, LI Dan, GONG Minzhen, et al. Expression and clinical significance of the long non-coding RNA PVT1 in human gastric cancer[J]. Onco Targets and Therapy, 2014, 7: 1625-1630.
- [8] TAKAHASHI Y, SAWADA G, KURASHIGE J, et al. Amplification of PVT-1 is involved in poor prognosis via apoptosis inhibition in colorectal cancers[J]. British Journal of Cancer, 2014, 110(1): 164-171.
- [9] 洪宏,袁建芬,喻海忠.乳腺癌患者血清长链非编码RNA ATB表达水平检测及临床诊断价值[J].现代检验医学杂志,2020,35(2):22-23,31.  
HONG Hong, YUAN Jianfen, YU Haizhong. Detection and clinical diagnosis value of serum long non-coding RNA ATB in patients with breast cancer[J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2020,35(2):22-23, 31.
- [10] 王碧,吉茂礼.乳腺癌组织长链非编码RNA UCA1和BCAR4表达与辅助化疗效果的相关性研究[J].现代检验医学杂志,2019,34(5):77-80.  
WANG Bi, JI Maoli. Correlational research on the expression of long-chain non-coding RNA UCA1 and BCAR4 in breast cancer tissues for the effect of adjuvant chemotherapy [J]. Journal of Modern Laboratory Medicine, 2019, 34(5): 77-80.

收稿日期:2020-05-08

修回日期:2020-06-17

(上接第19页)

- [13] 莫太无,吴明苏,吴苏,等.广西三江华支睾吸虫病流行病学调查[J].国际医学寄生虫病杂志,2013,40(4):196-198.  
MO Taiwu, WU Mingsu, WU Su, et al. Epidemiolog-

ical investigation on *Clonorchiasis sinensis* in Sanjiang County, Guangxi[J]. International Journal of Medical Parasitic Diseases, 2013,40(4):196-198.

收稿日期:2020-06-05

修回日期:2020-06-29

更正:本刊2020年35卷第4期目次第1页第17行马飞燕更正为马飞艳;目次第2页第14行更正为朱超,茹平,罗文强。