

文章编号 1006-8147(2022)06-0577-08

论 著

基于生物信息学分析 PTX3 基因在乳腺癌中的表达及临床意义

赵雅雯, 马勇杰

(天津医科大学肿瘤医院肿瘤细胞生物学实验室, 国家肿瘤临床医学研究中心, 天津市恶性肿瘤临床医学研究中心, 乳腺癌防治教育部重点实验室, 天津市“肿瘤防治”重点实验室, 天津 300060)

摘要 目的: 通过分析生物信息数据库相关资料, 探究五聚蛋白 3 (PTX3) 基因在乳腺癌中的表达和临床意义。方法: 利用 TIMER 数据库和 GEPIA2.0 数据库对 PTX3 mRNA 在正常乳腺组织和乳腺癌组织中的表达进行分析; 利用 UALCAN 数据库和 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 PTX3 与乳腺癌临床特征和预后的关系; 利用 STRING 数据库构建 PTX3 蛋白相互作用网络; 利用 CancerSEA 数据库分析 PTX3 基因与乳腺癌单个细胞功能状态的相关性。结果: TIMER 和 GEPIA2.0 在线平台分析结果显示, 与正常乳腺组织相比, PTX3 mRNA 在乳腺癌组织中低表达。UALCAN 数据库分析结果显示, PTX3 mRNA 表达与年龄、TNM 分期、淋巴结转移数、TP53 突变有关。Kaplan-Meier Plotter 数据库分析结果显示, PTX3 mRNA 高表达的乳腺癌患者的总体生存期 ($HR=0.8$, $95\%CI: 0.65-0.97$, $P=0.026$) 和无进展生存期 ($HR=0.89$, $95\%CI: 0.8-0.99$, $P=0.032$) 更长。在 Luminal A 型、基底样型乳腺癌患者中, PTX3 mRNA 高表达的人群总生存期更长。同时, 在 Luminal A 型、基底样型以及 Luminal B 型乳腺癌患者中, PTX3 mRNA 高表达的人群无进展生存期更长; STRING 蛋白相互作用网络分析显示, PTX3 蛋白相互作用网络包括 FGF2、FCN1、CFH、FCN2、TNFAIP6、SELP、MBL2、C1QA、CFHR1 主要参与免疫调节作用以及炎症, 部分蛋白可调节细胞存活、细胞分裂、血管生成、细胞分化和细胞迁移。CancerSEA 数据库分析结果显示, PTX3 基因的表达与炎症反应呈显著正相关 ($P<0.001$), 与转移、干细胞特性、组织缺氧呈显著负相关 (均 $P<0.001$)。结论: PTX3 在乳腺癌组织中低表达, 与年龄、肿瘤分级、淋巴结转移数、TP53 突变相关, 且 PTX3 mRNA 高表达乳腺癌患者生存预后较好, 主要参与免疫调节作用以及炎症、调节细胞存活、细胞分裂、血管生成、细胞分化和细胞迁移等。

关键词 乳腺癌; PTX3; 生物信息; 基因表达

中图分类号 R737.9

文献标志码 A

Expression and clinical value of PTX3 gene in breast cancer based on bioinformatics analysis

ZHAO Ya-wen, MA Yong-jie

(Cancer Cell Biology Laboratory, Cancer Institute and Hospital, Tianjin Medical University, National Clinical Research Center for Cancer; Tianjin's Clinical Research Center for Cancer; Key Laboratory of Breast Cancer Prevention and Therapy, Ministry of Education; Key Laboratory of Cancer Prevention and Therapy, Tianjin 300060, China)

Abstract Objective: To investigate the expression and clinical significance of Pentraxin 3 (PTX3) gene in breast cancer based on bioinformatics database analysis. **Methods:** The expression of PTX3 mRNA in normal tissues and breast cancer tissues was analyzed by using TIMER database and GEPIA2.0 database. UALCAN database and Kaplan-Meier Plotter database were used to analyze the relationship between PTX3 and clinical features and prognosis of breast cancer. PTX3 protein interaction network was constructed using STRING database. CancerSEA database was used to analyze the correlation between PTX3 gene and functional status of single breast cancer cells. **Results:** The results of TIMER and GEPIA2.0 online platform analysis showed that PTX3 mRNA level was lower in breast cancer tissues compared with normal breast tissues. UALCAN database analysis showed that PTX3 mRNA expression was related to age, TNM stages, number of lymph node metastases and TP53 mutation. Kaplan-Meier Plotter database analysis results showed that overall survival ($HR=0.8$, $95\%CI: 0.65-0.97$, $P=0.026$) and progression-free survival ($HR=0.89$, $95\%CI: 0.8-0.99$, $P=0.032$) in breast cancer patients with high PTX3 expression was better. Luminal A type and basal like type breast cancer patients with high expression of PTX3 mRNA had better overall survival prognosis. Meanwhile, in Luminal A type, basal like type and Luminal B type, patients with high PTX3 mRNA expression had longer progression free survival. STRING protein interaction network analysis showed that PTX3 protein interaction network including FGF2, FCN1, CFH, FCN2, TNFAIP6, SELP, MBL2, C1QA and CFHR1. They were mainly involved in immune regulation and inflammatory response, and some proteins regulate cell survival, cell division, angiogenesis, cell differentiation and cell migration. CancerSEA database analysis showed that PTX3 gene expression was significantly positively correlated with

基金项目 国家自然科学基金(82172987)

作者简介 赵雅雯(1989-), 女, 药士, 学士, 研究方向: 肿瘤学; 通信作者: 马勇杰, E-mail: mayongjie@tjmuch.com。

inflammatory response ($P < 0.001$), and significantly negatively correlated with metastasis, stem cell characteristics, and tissue hypoxia, respectively (all $P < 0.001$). **Conclusion:** The expression of PTX3 is decreased in breast cancer, which is related to age, tumor grade, number of lymph node metastasis and TP53 mutation. The survival prognosis of breast cancer patients with high expression of PTX3 mRNA is better. PTX3 is mainly involved in immunomodulatory effect, inflammatory response, regulation of cell survival, cell division, angiogenesis, cell differentiation and cell migration.

Key words breast cancer; PTX3; biological information; gene expression

乳腺癌在全球女性癌症中的发病率为 24.2%, 位居女性癌症的首位。在我国, 乳腺癌发病率每年呈上升趋势, 每年有 30 余万女性被诊断出乳腺癌^[1]。早期乳腺癌被认为是可以被治愈的^[2]。然而, 仍有部分乳腺癌是无法治愈的, 特别是晚期乳腺癌^[3]。所以, 探索乳腺癌相关标志物有利于其进行靶向治疗, 并且能够更进一步的了解疾病发生、发展的分子机制。

五聚蛋白 3 (pentraxin 3, PTX3) 是一种多聚糖蛋白, 也是体液先天免疫的重要组成部分, 全长共包含 381 个氨基酸。PTX3 基因位于 3 号染色体上, 由 3 个外显子组成: 第一个外显子编码信号肽, 第二个外显子编码 N 端结构域, 第三个外显子编码 C 端结构域; PTX3 的启动子含有多个转录因子结合位点, 包括 Pu1、核因子 (NF)- κ B、SP1、NF- γ 、白细胞介素 (IL)6 和激活蛋白 (AP)-1^[4-5]。PTX3 表达是由几种细胞类型的炎症或微生物刺激诱导的, 是对真菌、细菌和病毒来源的选定病原体的先天抵抗力的重要介质并参与炎症、组织重塑和癌症的调节^[6]。有文章报道 PTX3 可介导乳腺癌细胞分化为 BOLCs 细胞和 HA 晶体的形成^[7]。基于此证据, PTX3 被认为是低分化型乳腺癌的新标志物^[8]。然而, PTX3 在乳腺癌发生、发展中的作用鲜有报道。本研究基于 TIMER 数据库^[9]、GEPIA2.0 数据库^[10]、Kaplan-Meier Plotter 数据库^[11]、UALCAN 数据库^[12]、STRING 数据库^[13]以及 CancerSEA 数据库^[14]进行数据挖掘, 进而分析 PTX3 基因在乳腺癌中的表达情况及其预后意义, 为后续研究 PTX3 基因在乳腺癌中的作用奠定基础。

1 材料与方法

1.1 在两个数据库中分析 PTX3 在乳腺癌中的表达情况 TIMER 数据库 (<https://cistrome.shinyapps.io/timer/>) 计算了来自 32 种癌症类型的 10 897 份样本。该数据库提供了 6 个主要分析模块, 包括 TICC 丰度与基因表达 (gene), 总生存期 (survival), 体细胞突变 (mutation) 和 DNA 体细胞拷贝数改变 (SCNA) 的关联, 以及差异基因表达 (Diff Exp) 和基因-基因相关性 (correlation)^[9]。本文通过此数据库来分析不同癌症类型和正常癌组织中 PTX3 mRNA 的表达情况, 在 Diff Exp 的选项中输入基因名 PTX3 并

分析其在乳腺癌组织和正常乳腺组织中的 PTX3 mRNA 的表达情况。

GEPIA2.0 数据库 (<http://gepia2.cancer-pku.cn/#index>) 是一个交互式网络应用程序, 对来自 TCGA 和 GTEx 数据库的 9 736 个肿瘤和 8 587 个正常样本进行基因表达分析, 使用 RNA 测序数据的标准进行输出^[10]。本文从 GEPIA2.0 数据库中获得 PTX3 基因与正常组织的差异基因表达分析 (DEGs), 其中认为差异显著的阈值为 $|\log_2 \text{FoldChange}| > 1.0$, $P < 0.01$ 。从而可分析得到 PTX3 mRNA 在乳腺癌组织和正常乳腺组织中的表达情况。

1.2 利用 UALCAN 数据库分析 PTX3 的表达与临床特征和预后的关系 UALCAN 数据库 (<http://ualcan.path.uab.edu/>) 使用来自 31 种癌症类型的 TCGA RNA-seq 数据和临床数据进行检索^[12]。在基因名处输入 PTX3, 在癌症类型中选择乳腺癌。然后分别对年龄、TNM 分期、淋巴结转移数以及 TP53 突变等临床特征进行分组以及预后情况进行分析。

1.3 Kaplan-Meier Plotter 绘图仪数据库分析 PTX3 mRNA 表达水平与乳腺癌患者预后的关系分析 Kaplan-Meier Plotter 绘图仪数据库 (<http://kmplot.com/analysis/>) 能够评估 30 000 基因 (mRNA, miRNA, 蛋白质) 的表达与来自 21 种肿瘤类型 (包括乳腺癌、卵巢癌、肺癌和胃癌) 的 25 000 个样本存活率之间的相关性。数据库的来源包括 GEO、EGA 和 TCGA。本文运用此数据库分析了 PTX3 mRNA 表达水平与乳腺癌患者预后的关系, 所用探针 ID 为 206157-at。为了对乳腺癌患者总体生存期和无进展生存期进行分析, 自动选择截止时间将患者样本分为高表达和低表达两组。总体生存期定义为从疾病确诊日期到最后一次随访日期或患者死于乳腺癌的日期; 无进展生存期定义为从开始用药到乳腺癌患者最早出现局部复发、远处转移或者死亡的时间。运用 COX 回归分析方法计算两组病例之间的预后风险比 (hazard ratio, HR) 和 95% 置信区间, 同时计算 Log-rank P 值, $P < 0.05$ 为有统计学意义。并运用此方法分析 PTX3 mRNA 表达水平与各亚型乳腺癌患者总体生存期以及无进展生存期的关系。

1.4 利用 STRING 数据库构建 PTX3 蛋白相互作用网络 STRING 数据库(<https://cn.string-db.org/>)用于构建蛋白质-蛋白质相互作用网络,目前在 89 个全测序基因组中包含 261 033 个同源基因^[15]。本文通过该数据库对 PTX3 蛋白相关的蛋白网络进行分析。

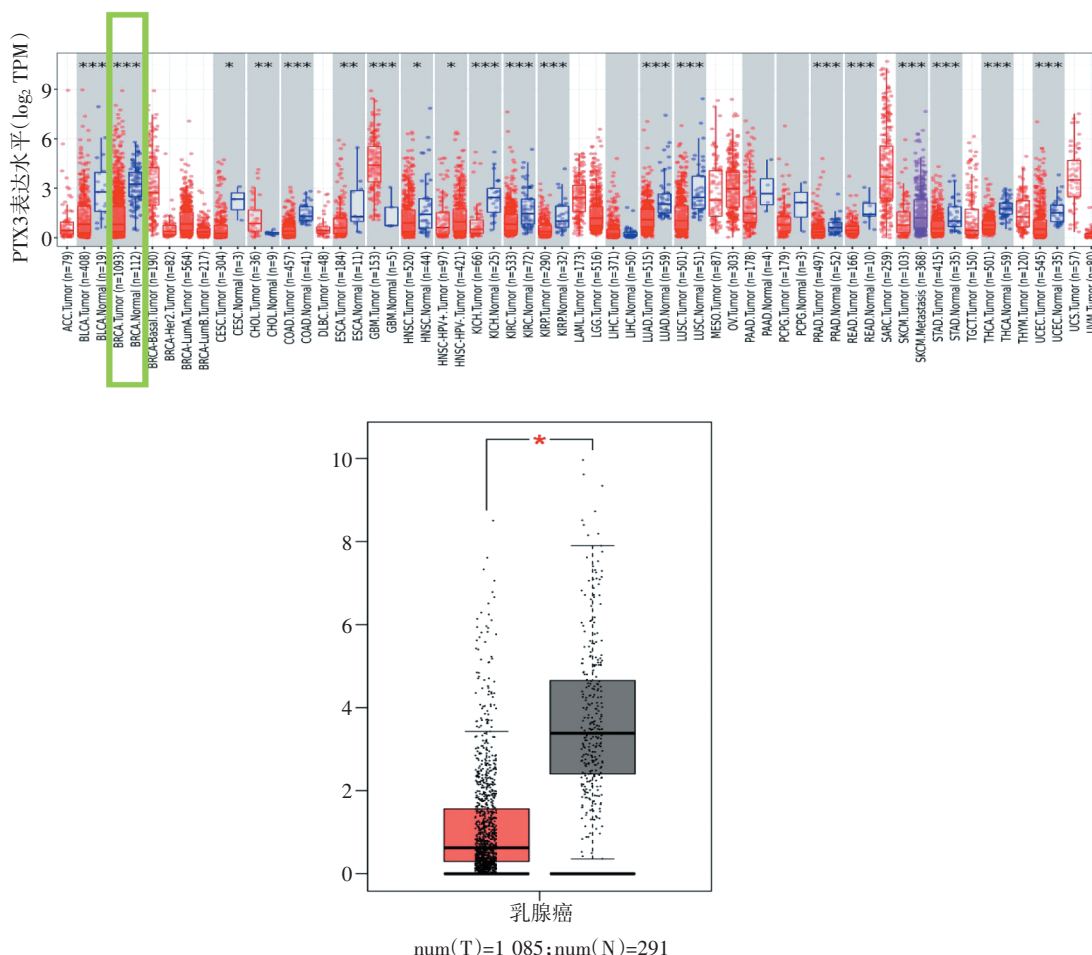
1.5 利用 CancerSEA 数据库分析 PTX3 在单个细胞里的功能相关性 CancerSEA 数据库(<http://biocc.hrbmu.edu.cn/CancerSEA/>)描绘了一个癌症单细胞功能状态图谱,其中包含 25 种癌症类型的 41 900 个癌症单细胞的 14 种功能状态[包括干性、侵袭、转移、增殖、上皮-间充质转化(EMT)、血管生成、细胞凋亡、细胞周期、分化、DNA 损伤、DNA 修复、缺氧、炎症和沉默]^[14]。本文则利用该数据库分析 PTX3 基因在乳腺癌中的功能相关性。为后续实验验证奠定了基础。

1.6 统计学处理 采用非参数 *Mann-Whitney* 检验分析比较基于 TIMER 和 GEPIA2.0 数据库的 PTX3

mRNA 表达水平的差异;利用非参数 *Mann-Whitney* 检验分析比较 PTX3 在乳腺癌不同临床亚组中的表达差异;利用 *Kaplan-Meier* 生存分析法判断 PTX3 mRNA 表达水平与乳腺癌患者预后及不同亚型的乳腺癌患者预后的关系,采用 *Log-rank* 检验计算高低表达水平的生存差异得出 *P* 值。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 利用 TIMER 和 GEPIA2.0 两大数据库分析 PTX3 mRNA 在正常乳腺组织和乳腺癌组织中的差异表达 本研究首先通过 TIMER 数据库分析比较了 PTX3 mRNA 在正常乳腺组织($n=112$)和乳腺癌组织($n=1 093$)中的差异表达,结果显示 PTX3 在乳腺癌组织中的表达明显低于在正常乳腺组织中的表达(图 1A)。另外,本文还通过 GEPIA2.0 数据库进行分析,分析结果显示与 TIMER 数据库所得到的结果一致,PTX3 mRNA 在乳腺癌组织($n=1 085$)中表达低于正常乳腺组织($n=291$)(图 1B)。



注:A:TIMER 数据库中分析 PTX3 mRNA 在乳腺癌组织和正常乳腺组织中的表达情况(非参数 *Mann-Whitney* 检验, $*P<0.05$; $**P<0.01$; $***P<0.001$);B:GEPIA2.0 数据库中分析 PTX3 mRNA 在浸润性乳腺癌组织中和在正常乳腺组织中的表达情况(非参数 *Mann-Whitney* 检验, $\log_2FC>1.0$, $P<0.01$)

图1 TIMER 数据库和 GEPIA2.0 数据库中 PTX3 mRNA 在浸润性乳腺癌组织中和在正常乳腺组织中的表达情况

Fig 1 Expression of PTX3 mRNA in invasive breast cancer tissue and normal breast tissue in TIMER database and GEPIA2.0 database

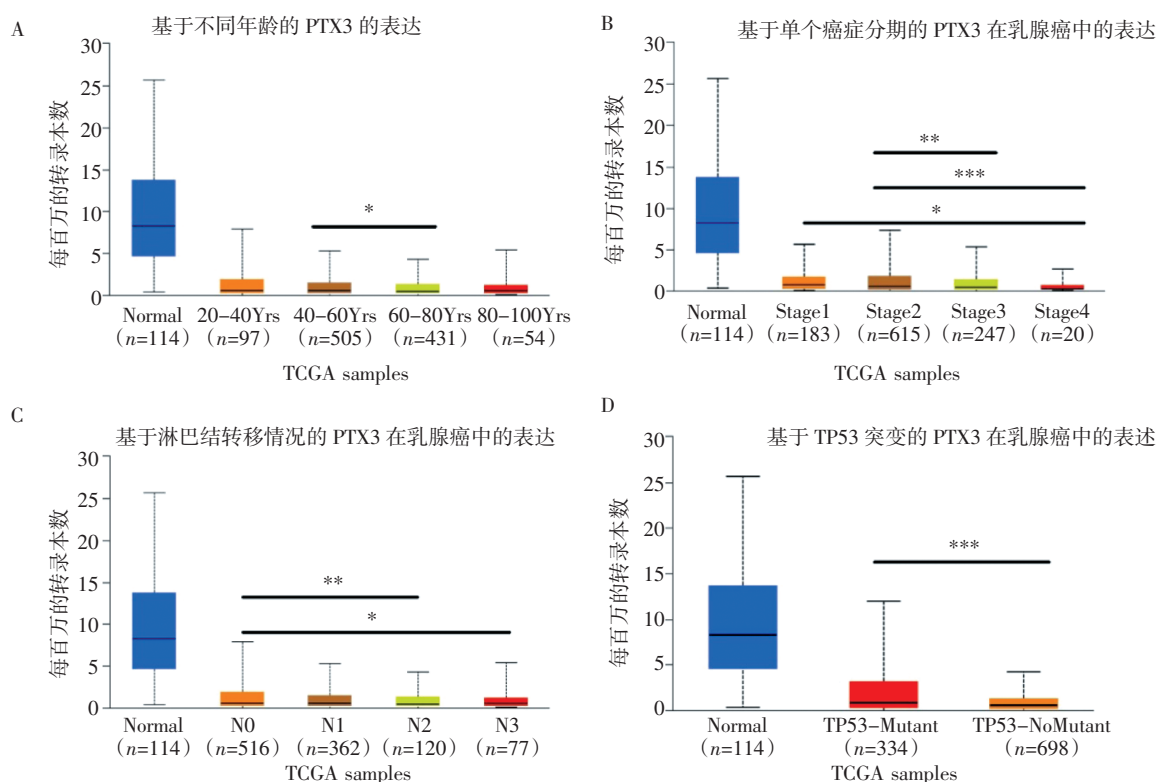
2.2 PTX3 在乳腺癌不同临床亚组中的表达情况 通过检索 UALCAN 数据库分析 PTX3 mRNA 在不同年龄亚组中的表达情况,将乳腺癌样本按年龄分为 4 个组别与正常组织样本进行比较,分别为:21~40 岁($n=97$)、41~60 岁($n=505$)、61~80 岁($n=431$)、81~100 岁($n=54$)。结果显示 PTX3 mRNA 在正常组织中的表达明显高于乳腺癌组织,其中,年龄为 61~80 岁的乳腺癌患者 PTX3 mRNA 的表达显著低于 41~60 岁乳腺癌患者,其余年龄亚组组别无显著差异(图 2A);在肿瘤 TNM 分期方面,4 期乳腺癌患者中的 PTX3 mRNA 表达低于 1 期和 2 期乳腺癌患者,3 期乳腺癌患者的 PTX3 mRNA 的表达低于 2 期(图 2B);在淋巴结转移数分组方面,N2 组和 N3 组 PTX3 mRNA 的表达均低于 N0 组(图 2C);有 TP53 突变亚组比未突变亚组的 PTX3 表达量高且具有统计学意义(图 2D)。

2.3 利用 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 PTX3 mRNA 表达水平与乳腺癌患者预后的关系

2.3.1 PTX3 mRNA 表达水平与乳腺癌患者总人群预后的关系 为了进一步研究 PTX3 在乳腺癌中的预后价值,通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析发现,PTX3 mRNA 高表达的乳腺癌患者的总体生存期($HR=0.80, 95\%CI:0.65\sim0.97, P=0.026$)(图 3A)和

无进展生存期($HR=0.89, 95\%CI:0.8\sim0.99, P=0.032$)(图 3B)更长,且两者与低表达组相比较均具有统计学意义。

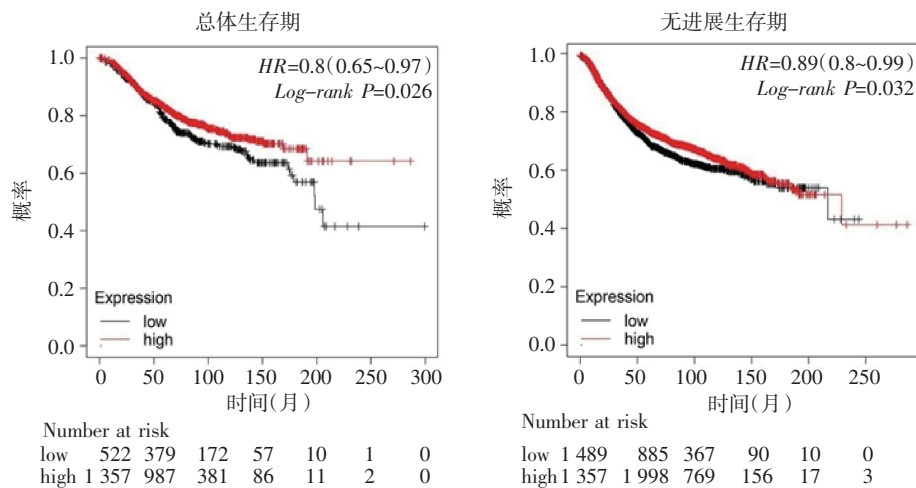
2.3.2 PTX3 mRNA 表达水平与各亚型乳腺癌患者预后总体生存期和无进展生存期的关系 为了进一步研究 PTX3 对不同亚型的乳腺癌患者的总生存期的影响,通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库进行分析,结果显示在 Luminal A 型($HR=0.66, 95\%CI:0.48\sim0.92, P=0.013$)(图 4A)以及基底样型乳腺癌患者($HR=0.65, 95\%CI:0.44\sim0.94, P=0.023$)(图 4D)中,PTX3 mRNA 高表达的患者总体生存期更长。然而 PTX3 的表达水平并不影响 Luminal B 型($HR=0.72, 95\%CI:0.49\sim1.06, P=0.091$)(图 4B)和 Her2 阳性型乳腺癌患者($HR=0.75, 95\%CI:0.42\sim1.32, P=0.31$)(图 4C)的总体生存期。分析 PTX3 对不同亚型的乳腺癌患者的无进展生存期影响发现在 Luminal A 型($HR=0.78, 95\%CI:0.66\sim0.92, P=0.0028$)(图 5A),Luminal B 型($HR=0.79, 95\%CI:0.66\sim0.94, P=0.0076$)(图 5B)以及基底样型乳腺癌患者($HR=0.69, 95\%CI:0.55\sim0.87, P=0.0012$)(图 5D)中,PTX3 mRNA 高表达的患者无进展生存期更长。然而在 Her2 阳性型乳腺癌患者($HR=1.29, 95\%CI:0.9\sim1.84, P=0.17$)(图 5C)中则无此差异。



注:A:患者年龄;B:临床分期;C:淋巴结转移;D:TP53 突变的情况,使用 UALCAN 数据库分析 PTX3 在正常组织和乳腺癌组织样品中的表达(非参数 Mann-Whitney 检验,*** $P\leq0.001$; ** $P\leq0.01$; * $P\leq0.05$; ns. $P>0.05$)

图 2 PTX3 在乳腺癌不同临床亚组中的表达情况

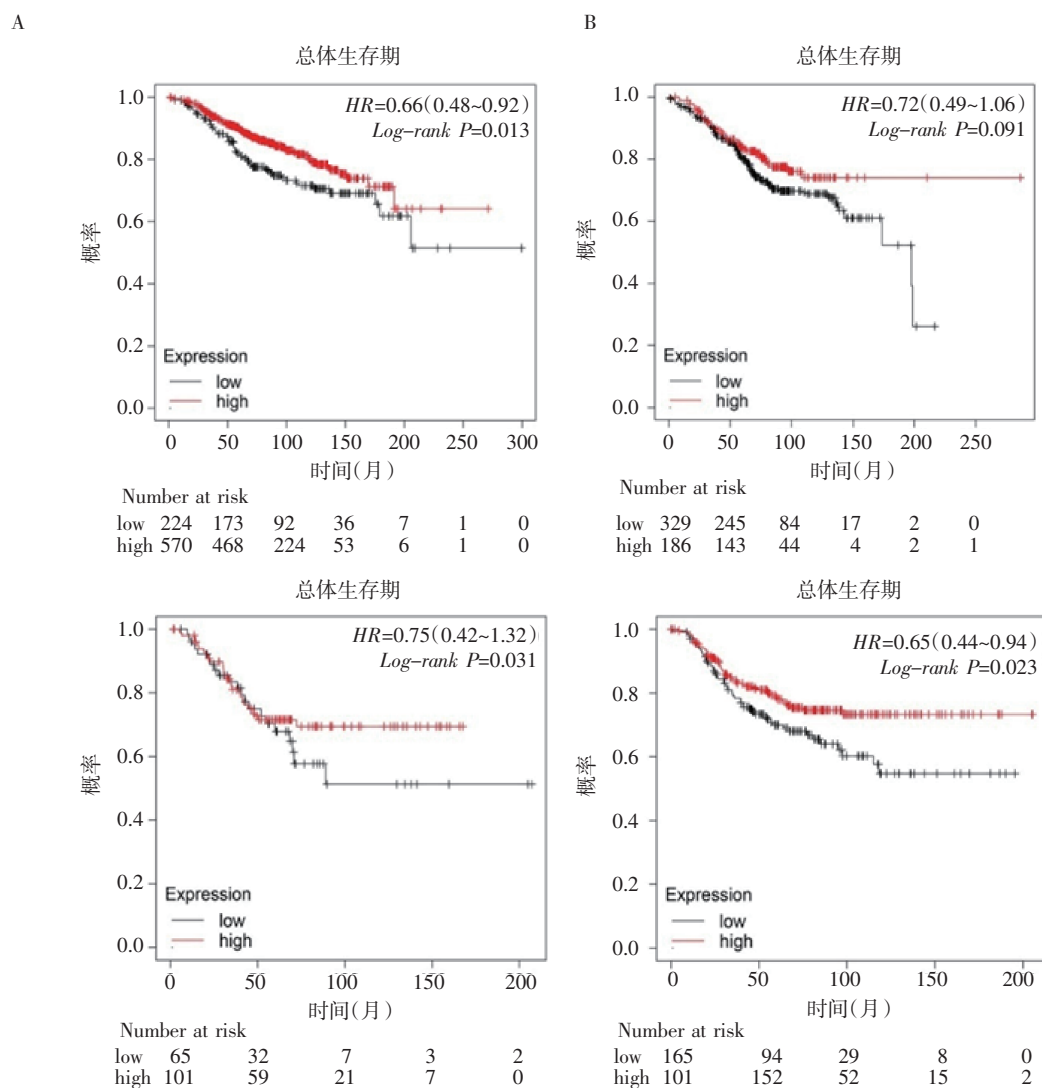
Fig 2 Expression of PTX3 in different clinical subgroups of breast cancer



注:Kaplan-Meier Plotter 数据库中 PTX3 mRNA 的表达水平与(A)总人群 OS 以及(B)无进展生存 RFS 的关系(Kaplan-Meier 生存分析法, Log-rank 检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义)

图 3 PTX3 mRNA 表达水平与乳腺癌患者总人群预后的关系

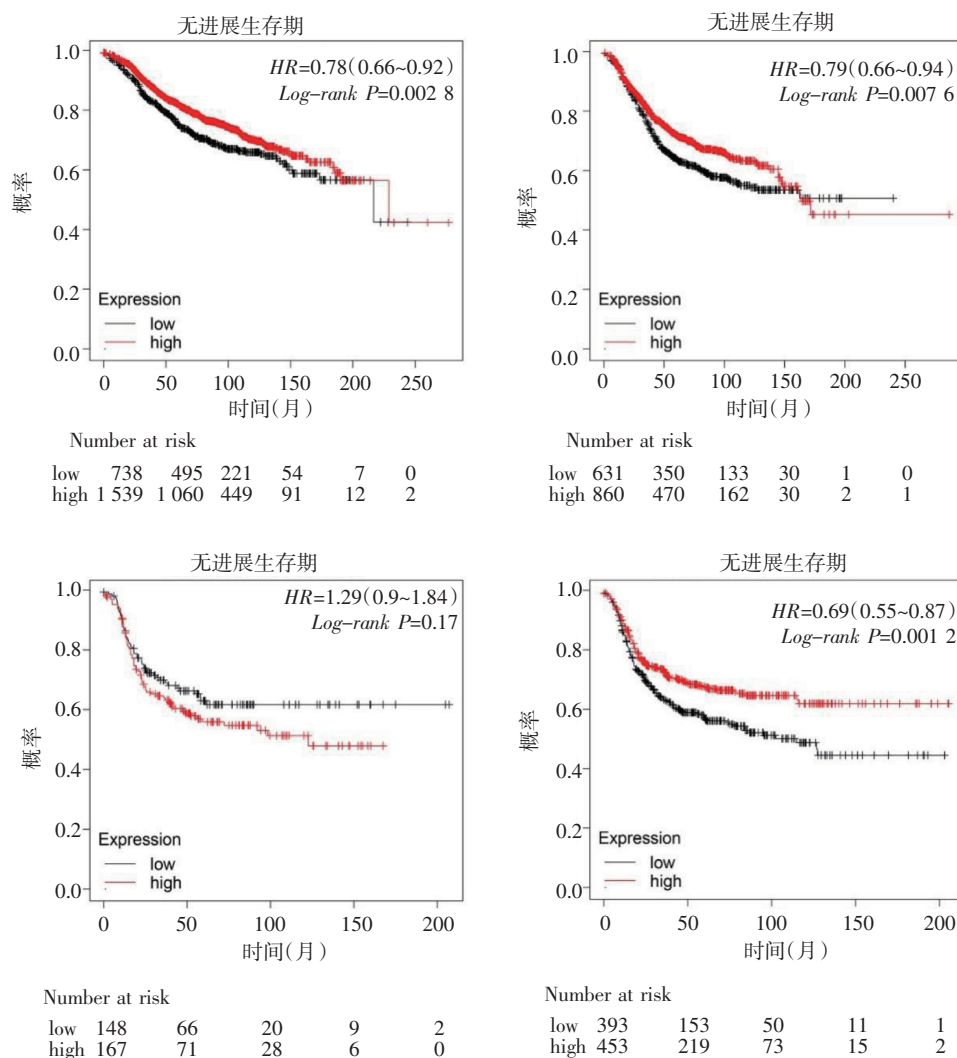
Fig 3 The relationship between PTX3 mRNA expression level and prognosis of patients with breast cancer



注:Kaplan-Meier Plotter 数据库中 PTX3 mRNA 的表达水平与乳腺癌(A)Luminal A 亚型,(B)Luminal B 亚型,(C)Her2 阳性型以及(D)基底样型患者的总生存期(OS)的关系(Kaplan-Meier 生存分析法, Log-rank 检验, $P < 0.05$ 具有统计学意义)

图 4 PTX3 mRNA 表达水平与各亚型乳腺癌患者总体生存期的关系

Fig 4 The relationship between PTX3 mRNA expression level and overall survival of patients with various subtypes of breast cancer



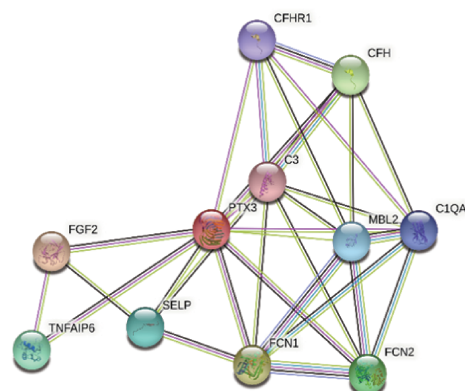
注:Kaplan-Meier Plotter 数据库中 PTX3 mRNA 的表达水平与乳腺癌(A)Luminal A 亚型(B)Luminal B 亚型(C)Her2 阳性型(D)基底样型患者的无进展生存期(RFS)的关系(Kaplan-Meier 生存分析法,Log-rank 检验, $P<0.05$ 具有统计学意义)

图 5 PTX3 mRNA 表达水平与各亚型乳腺癌患者无复发生存期(RFS)的关系

Fig 5 The relationship between PTX3 mRNA expression level and recurrence free survival(RFS) of patients with various subtypes of breast cancer

2.4 PTX3 蛋白相互作用网络通过 STRING 数据库分析 得到具有 11 个节点数的 PTX3 蛋白互作网络,其中与 PTX3 相互作用的蛋白(score>0.9)包括 FGF2、FCN1、CFH、FCN2、TNFAIP6、SELP、MBL2、C1QA、CFHR1 等(图 6),其富集条件为 $3.8e-07$ 。

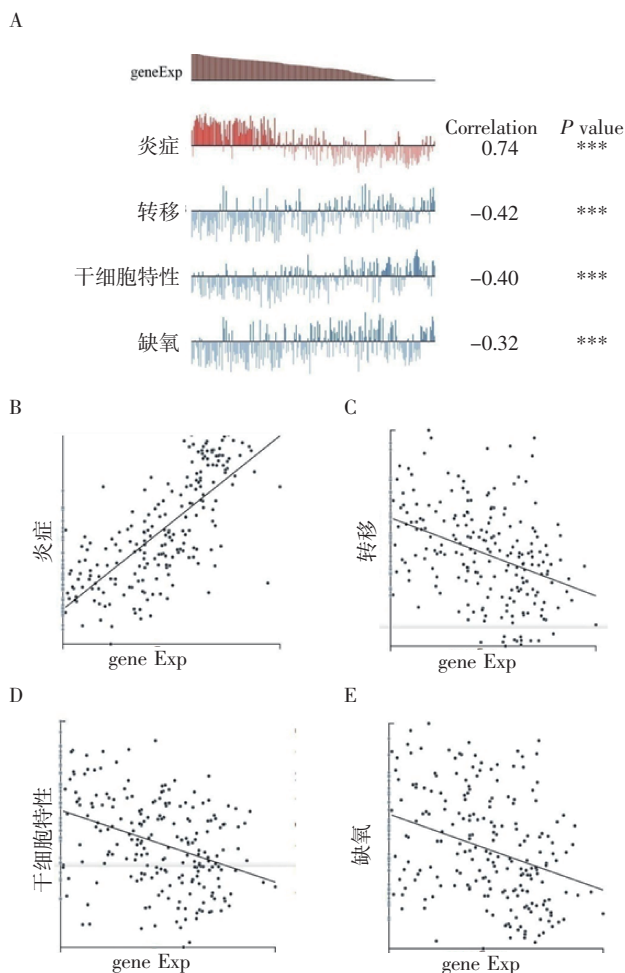
2.5 PTX3 在单个细胞里的功能相关性分析 CancerSEA 数据库的功能相关性分析表明,在单个乳腺癌细胞中 PTX3 基因表达与乳腺癌功能状态的相关性进行分析,PTX3 基因的表达与炎症呈显著正相关($r=0.74, P<0.001$),与转移、干细胞特性、组织缺氧呈显著负相关($r=-0.42, -0.4, -0.32, P$ 均 <0.001)(图 7)。



注:PTX3:五聚蛋白 3

图 6 PTX3 在乳腺癌中的蛋白质-蛋白质相互作用网络

Fig 6 Protein-protein interaction network of PTX3 in breast cancer



注: A-E: CancerSEA 数据库中 PTX3 基因表达与乳腺癌细胞

功能状态的相关性 (***) $P \leq 0.001$; (**) $P \leq 0.01$; (*) $P \leq 0.05$; ns. $P > 0.05$)

图7 PTX3 基因表达与乳腺癌细胞功能状态的相关性

Fig 7 Correlation between PTX3 gene expression and functional status of breast cancer cell

3 讨论

乳腺癌是全世界女性中最常见的癌症之一。在发展中国家,乳腺癌的发病率持续增加,许多病例直到晚期才被诊断出来^[16]。尽管辅助化疗和激素药物的使用已经改善了乳腺癌的死亡率,但是也有部分患者未能从中获益。因此寻找早期诊断和治疗乳腺癌的靶点基因对改善患者生存率至关重要。

本研究基于 TIMER 和 GEPIA2.0 数据库分析发现,PTX3 mRNA 在乳腺癌组织中的表达低于乳腺正常组织。通过 UALCAN 数据库分析 PTX3 mRNA 与乳腺癌患者临床特征的关系发现,PTX3 mRNA 表达水平与年龄、TNM 分期、淋巴结转移数和 TP53 突变有关。为了进一步了解 PTX3 如何参与乳腺癌的发生和发展,通过 Kaplan-Meier Plotter 数据库分析 PTX3 mRNA 的表达水平与乳腺癌预后关系显示,PTX3 mRNA 高表达的乳腺癌患者的总体

生存期和无进展生存期更长,提示 PTX3 可能作为抑癌因子在乳腺癌中发挥作用。有报道称,在 3-甲基胆蒽(3-MCA)诱导的以及 7,12-二甲基苯并[α]蒽/对苯二甲酸(DMBA/TPA)诱导的皮肤癌小鼠模型中,PTX3 缺失导致间充质细胞和上皮细胞致癌的易感性增加。在此模型中,浸润的白细胞,特别是单核-巨噬细胞和内皮细胞是 PTX3 对局部产生的 IL-1 的主要来源,两者都有助于 PTX3 依赖的抗癌作用。PTX3 缺失与巨噬细胞肿瘤浸润增强、促炎细胞因子产生、血管生成、补体关键成分(C3 和 C5a 受体)表达水平有关,导致肿瘤相关炎症的加剧,而 PTX3 对肿瘤细胞增殖无直接影响^[17]。因此,PTX3 在癌症相关炎症(CRI)中可作为外源性的肿瘤抑制因子基因,通过调节补体级联反应抑制 CRI^[18]。另有研究表明 PTX3 可抑制膀胱癌的细胞增殖、运动、代谢和干性^[19]。以上数据表明 PTX3 可能在抑制肿瘤进展中发挥作用。

为了后续更进一步了解 PTX3 在乳腺癌中的生物学功能及其调控网络,本文又利用 STRING 蛋白相互作用网络和 CancerSEA 数据库从两个不同方面分析了 PTX3 蛋白在乳腺癌中可能发挥的功能,两个数据库同时显示此蛋白在乳腺癌发生、发展中可能是通过炎症信号道路来抑制乳腺癌的进展。众所周知,炎症参与某些疾病的病理生理学,是癌症发展和发病机制的标志性特征^[20]。炎症信号通路通常为 NF-κB、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)和 Janus 激酶-信号转导与转化激活蛋白(JAK-STAT)通路^[21]。有研究发现 PTX3 可作为 NF-κB/p65 调控的靶分子,利用 I-κB 激酶抑制剂 IKK-16 抑制 PTX3 表达从而抑制 p65,导致肺癌细胞的迁移和侵袭能力减弱^[22]。另有研究证明,在胃癌中,细胞因子肿瘤坏死因子(TNF)-α 通过下调 PTX3 促进胃癌的侵袭、转移和 EMT,表明 PTX3 与细胞因子之间存在潜在联系^[23]。以上数据与笔者预测结果一致。另外,PTX3 与成纤维细胞生长因子-2(FGF2)/FGF 受体(FGFR)系统相互作用,并通过其 N 端结构域抑制 EMT,从而抑制黑色素瘤^[24]、乳腺癌^[25]、前列腺癌^[26]和多发性骨髓瘤^[27]的肿瘤转移、肿瘤生长和肿瘤血管生成^[23]。综上所述,PTX3 可能通过调控炎症信号通路、细胞因子或与 FGF2 的相互作用,抑制乳腺癌的发生、发展。然而,PTX3 具体在乳腺癌中是如何发挥抑癌作用的有待进一步验证。

总之,本研究利用生物信息学分析手段对乳腺癌进行分析发现 PTX3 在乳腺癌组织中低表达并与 TNM 分期、淋巴结转移等相关,且高表达患者预后

较好。此为临床基因治疗提供了理论基础。在功能方面,PTX3 蛋白主要参与炎症且呈正相关,与转移、干细胞特性、组织缺氧呈显著负相关。这为进一步研究 PTX3 基因在乳腺癌中的作用和分子机制提供了依据和线索。

参考文献:

- [1] BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2018, 68(6): 394–424.
- [2] HARBECK N, GNANT M. Breast cancer[J]. *Lancet*, 2017, 389(10074): 1134–1150.
- [3] REDIG A J, MCALLISTER S S. Breast cancer as a systemic disease: a view of metastasis[J]. *J Intern Med*, 2013, 274(2): 113–126.
- [4] DONI A, STRAVALACI M, INFORZATO A, et al. The long pentraxin PTX3 as a link between innate immunity, tissue remodeling, and cancer[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 712.
- [5] GARLANDA C, BOTTAZZI B, MAGRINI E, et al. PTX3, a humoral pattern recognition molecule, in innate immunity, tissue repair, and cancer[J]. *Physiol Rev*, 2018, 98(2): 623–639.
- [6] BOTTAZZI B, DONI A, GARLANDA C, et al. An integrated view of humoral innate immunity: pentraxins as a paradigm[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 157–183.
- [7] BONFIGLIO R, SCIMECA M, TOSCHI N, et al. Radiological, histological and chemical analysis of breast microcalcifications: diagnostic value and biological significance[J]. *J Mammary Gland Biol Neoplasia*, 2018, 23(1/2): 89–99.
- [8] SCIMECA M, ANTONACCI C, COLOMBO D, et al. Emerging prognostic markers related to mesenchymal characteristics of poorly differentiated breast cancers[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(4): 5427–5435.
- [9] LI T, FAN J, WANG B, et al. TIMER: a web server for comprehensive analysis of tumor-infiltrating immune cells[J]. *Cancer Res*, 2017, 77(21): e108–e110.
- [10] TANG Z, LI C, KANG B, et al. GEPIA: a web server for cancer and normal gene expression profiling and interactive analyses[J]. *Nucleic Acids Res*, 2017, 45(W1): W98–W102.
- [11] HOU G X, LIU P, YANG J, et al. Mining expression and prognosis of topoisomerase isoforms in non-small-cell lung cancer by using OncoPrint and Kaplan–Meier plotter[J]. *PLoS One*, 2017, 12(3): e0174515.
- [12] CHANDRASHEKAR D S, BASHEL B, BALASUBRAMANYA S A H, et al. UALCAN: a portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. *Neoplasia*, 2017, 19(8): 649–658.
- [13] SZKLARCZYK D, GABLE A L, NASTOU K C, et al. The STRING database in 2021: customizable protein–protein networks, and functional characterization of user-uploaded gene/measurement sets[J]. *Nucleic Acids Res*, 2021, 49(D1): D605–D612.
- [14] YUAN H, YAN M, ZHANG G, et al. CancerSEA: a cancer single-cell state atlas[J]. *Nucleic Acids Res*, 2019, 47(D1): D900–D908.
- [15] VON MERING C, HUYNEN M, JAEGER D, et al. STRING: a database of predicted functional associations between proteins[J]. *Nucleic Acids Res*, 2003, 31(1): 258–261.
- [16] A M B, R V S, J M E, et al. Breast cancer biomarkers: risk assessment, diagnosis, prognosis, prediction of treatment efficacy and toxicity, and recurrence[J]. *Curr Pharm Des*, 2014, 20(30): 4879–4898.
- [17] BONAVIDA E, MANTOVANI A, GARLANDA C. PTX3 acts as an extrinsic oncosuppressor[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(32): 32309–32310.
- [18] RUBINO M, KUNDERFRANCO P, BASSO G, et al. Epigenetic regulation of the extrinsic oncosuppressor PTX3 gene in inflammation and cancer[J]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(7): e1333215.
- [19] MATARAZZO S, MELOCCHI L, REZZOLA S, et al. Long pentraxin-3 follows and modulates bladder cancer progression[J]. *Cancers (Basel)*, 2019, 11(9): 1277.
- [20] MANTOVANI A, ALLAVENA P, SICA A, et al. Cancer-related inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203): 436–444.
- [21] COUSSENS L M, WERB Z. Inflammation and cancer[J]. *Nature*, 2002, 420(6917): 860–867.
- [22] AHMED B, KAMPO S, KHAN M, et al. Rg3 inhibits gemcitabine-induced lung cancer cell invasiveness through ROS-dependent, NF-kappaB- and HIF-1alpha-mediated downregulation of PTX3[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10680–10697.
- [23] CUI X, ZHANG H, CAO A, et al. Cytokine TNF-alpha promotes invasion and metastasis of gastric cancer by down-regulating Pentraxin-3[J]. *J Cancer*, 2020, 11(7): 1800–1807.
- [24] RONCA R, DI SALLE E, GIACOMINI A, et al. Long pentraxin-3 inhibits epithelial-mesenchymal transition in melanoma cells[J]. *Mol Cancer Ther*, 2013, 12(12): 2760–2771.
- [25] WANG Z, WANG X, ZOU H, et al. The basic characteristics of the pentraxin family and their functions in tumor progression[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1757.
- [26] RONCA R, ALESSI P, COLTRINI D, et al. Long pentraxin-3 as an epithelial-stromal fibroblast growth factor-targeting inhibitor in prostate cancer[J]. *J Pathol*, 2013, 230(2): 228–238.
- [27] BASILE A, MOSCHETTA M, DITONNO P, et al. Pentraxin 3 (PTX3) inhibits plasma cell/stromal cell cross-talk in the bone marrow of multiple myeloma patients[J]. *J Pathol*, 2013, 229(1): 87–98.

(2022-03-04 收稿)