

UTP14a与c-myc在乳腺癌组织中的表达与临床意义



孟祥宇^{1,2}, 张 茂³, 刘鹏程², 金志成², 唐 奇⁴

1. 内蒙古科技大学包头医学院 (内蒙古包头 014040)
2. 包头市中心医院甲乳外科 (内蒙古包头 014040)
3. 包头市肿瘤医院头颈外科 (内蒙古包头 014030)
4. 包头医学院第二附属医院心胸外科 (内蒙古包头 014040)

【摘要】目的 通过生物信息学分析及免疫组化实验探讨 *c-myc* 和 *UTP14a* 在乳腺癌组织及癌旁组织的差异表达、诊断和预后价值。**方法** 从癌症基因组图谱 (The Cancer Genome Atlas, TCGA) 数据库获取癌症患者的 *UTP14a*、*c-myc* 基因表达和临床信息数据, 并进行生存表达分析。对 92 例乳腺癌患者癌组织样本进行 *UTP14a*、*c-myc* 的免疫组化染色, 采用 χ^2 检验和 Spearman 相关系数分析 *UTP14a* 与 *c-myc* 在不同亚组的表达水平与预后的关系。**结果** 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线分析结果显示, *UTP14a* 在 1 年、3 年和 5 年的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.559 (95%CI: 0.445~0.672)、0.542 (95%CI: 0.480~0.605) 和 0.545 (95%CI: 0.488~0.603); KM 生存曲线分析结果显示, *UTP14a* 高风险组和低风险组之间的生存差异无统计学意义 ($P=0.083$)。*c-myc* 在 1 年、3 年和 5 年的 AUC 值分别为 0.629 (95%CI: 0.550~0.708)、0.530 (95%CI: 0.460~0.600) 和 0.514 (95%CI: 0.438~0.590); KM 生存曲线分析结果显示, *c-myc* 高风险组和低风险组之间的生存差异无统计学意义 ($P=0.149$)。免疫组化实验结果显示, *UTP14a* 与 *c-myc* 主要在癌细胞的胞核和胞浆表达, 肿瘤组织内 *UTP14a*、*c-myc* 阳性表达率高于正常组织 ($P < 0.05$); *UTP14a* 在乳腺癌组织中的表达与患者年龄、组织学分级以及腋窝淋巴结转移率显著相关 ($P < 0.05$); *c-myc* 在乳腺癌组织中的表达与患者组织学分级、腋窝淋巴结转移率、神经侵犯比例及雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 表达阳性显著相关 ($P < 0.05$)。*c-myc* 抗体和 *UTP14a* 抗体表达之间存在正相关性 ($P < 0.05$)。**结论** *UTP14a* 和 *c-myc* 的联合检测可能为乳腺癌患者的治疗提供重要参考, 帮助临床医生更好地进行个体化治疗。未来有待在更大规模的队列中验证本研究结果, 以支持其在临床实践中的应用。

【关键词】 *UTP14a*; *c-myc*; 乳腺癌; 生物信息学; 免疫组化

【中图分类号】 R 737.9 **【文献标识码】** A

Expression and clinical significance of *UTP14a* and *c-myc* in breast cancer tissues

MENG Xiangyu^{1,2}, ZHANG Mao³, LIU Pengcheng², JIN Zhicheng², TANG Qi⁴

1. Baotou Medical College, Inner Mongolia University of Science & Technology, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China
2. Department of Thyroid and Breast Surgery, Baotou City Central Hospital, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China
3. Department of Head and Neck Surgery, Baotou Cancer Hospital, Baotou 014030, Inner Mongolia

DOI: 10.12173/j.issn.1004-4337.202411027

通信作者: 张茂, 博士, 副主任医师, 硕士研究生导师, Email: zmok23@163.com

<https://slyyx.whuzhmedj.com/>

Autonomous Region, China

4. Department of Cardiothoracic Surgery, The Second Affiliated Hospital of Baotou Medical College, Baotou 014040, Inner Mongolia Autonomous Region, China

Corresponding author: ZHANG Mao, Email: zmok23@163.com

【Abstract】Objective To explore the differential expression, diagnostic and prognostic value of *c-myc* and *UTP14a* in breast cancer tissues and adjacent tissues through bioinformatics analysis and immunohistochemical experiments. **Methods** *UTP14a* and *c-myc* gene expression and clinical information data of cancer patients were obtained from The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, and survival expression was analyzed. Immunohistochemical staining of *UTP14a* and *c-myc* was performed on cancer tissue samples from 92 breast cancer patients. The relationship between the expression levels of *UTP14a* and *c-myc* in different subgroups and prognosis was analyzed using χ^2 test and Spearman correlation coefficient. **Results** The results of receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that the area under curve (AUC) values of *UTP14a* at 1 year, 3 and 5 years were 0.559 (95%CI: 0.445-0.672), 0.542 (95%CI: 0.480-0.605) and 0.545 (95%CI: 0.488-0.603), respectively. The results of KM survival curve analysis showed that there was no significant difference in survival between *UTP14a* high risk and low risk groups ($P=0.083$). The AUC values of *c-myc* at 1 year, 3 and 5 years were 0.629 (95%CI: 0.550-0.708), 0.530 (95%CI: 0.460-0.600) and 0.514 (95%CI: 0.438-0.590), respectively. The results of KM survival curve analysis showed that there was no significant difference in survival between *c-myc* high risk and low risk groups ($P=0.149$). The results of immunohistochemical experiments showed that *UTP14a* and *c-myc* were mainly expressed in the nucleus and cytoplasm of cancer cells, and the positive expression rates of *UTP14a* and *c-myc* in tumor tissues were higher than those in normal tissues ($P<0.05$). The expression of *UTP14a* in breast cancer tissues was significantly correlated with the patient's age, histological grading, and the rate of metastasis to axillary lymph nodes ($P<0.05$). The expression of *c-myc* in breast cancer tissues was significantly correlated with histological grading, the rate of metastasis to axillary lymph nodes, nerve invasion ratio and positive expression of estrogen receptor (ER) ($P<0.05$). There was positive correlation between the expression of *c-myc* antibody and *UTP14a* antibody ($P<0.05$). **Conclusion** The combined detection of *UTP14a* and *c-myc* may provide important reference for the treatment of breast cancer patients and help clinicians to better individualize treatment. The results of this study need to be validated in a larger cohort in the future to support its application in clinical practice.

【Keywords】 *UTP14a*; *c-myc*; Breast cancer; Bioinformatics; Immunohistochemistry

乳腺癌具有独特的流行病学模式和显著的异质性，是导致女性恶性肿瘤相关死亡的主要原因之一^[1]。2020 年，全球乳腺癌病例约 230 万例，约 68.5 万例女性死于该疾病^[2]。尽管原发性乳腺癌的治疗取得了进展，但由于乳腺癌亚型的异质性以及个体化精准治疗的发展，乳腺癌的治疗和预后仍面临严峻的挑战。

生物标志物在乳腺癌的早期诊断、治疗和预后中具有重要意义。乳腺癌是一种具有复杂异质性的疾病，发病具有多因素驱动的特点，单一生物标志物对揭示乳腺癌的发病机制作用有限，需要联合其他生物标志物更好地揭示其

发生发展过程。U3 蛋白 14A (*UTP14a*) 是一种与 U3 蛋白 14 同源的小核 RNA，属于 UTP14 家族，在核糖体和 18S rRNA 的合成过程中发挥关键作用^[3]。*UTP14a* 编码的蛋白主要表达在胞核和胞浆^[4]，该基因的一个重要旁系同源物为 *UTP14c*，两者均可参与 rRNA 的加工，但不同之处在于 *UTP14c* 在雄性减数分裂期间对精子生成至关重要，它参与了蛋白质的合成^[5]。*c-myc* 基因属于 MYC 家族，位于人类第 8 号染色体上，编码转录因子 *c-myc*，它参与细胞周期的进展、增殖、凋亡和细胞转化^[6]。*c-myc* 作为编码转录因子蛋白的基因，参与促进肿瘤细胞增殖和转

移、抑制肿瘤细胞凋亡等过程,从而促进肿瘤的发展,*c-myc* 主要表达在细胞的胞核和胞浆^[7]。*UTP14a* 和 *c-myc* 在多种癌症中均具有重要的致癌作用,*UTP14a* 作为一种新型泛素 E3 连接酶,可能通过调控细胞周期相关蛋白的降解参与肿瘤进展;而 *c-myc* 作为经典癌基因,直接调控细胞增殖、代谢和凋亡。有研究显示,*UTP14a* 和 *c-myc* 可能形成正向调节环路,共同促进结直肠癌的发生发展^[8]。然而,目前少有研究系统探讨两者在乳腺癌中的表达及其临床意义。本研究通过生物信息学方法及免疫组化实验探究 *UTP14a* 与 *c-myc* 在乳腺癌中的表达,进而研究其在乳腺癌诊断和预后评估及在个体化治疗中的潜在价值,以期在乳腺癌治疗和预后研究提供新思路 and 可能的靶点。

1 资料与方法

1.1 生物信息学分析

1.1.1 数据来源

癌症基因组图谱(The Cancer Genome Atlas, TCGA)数据库是一个重要的生物医学研究资源,旨在通过大规模的基因组测序和转录组分析,深入了解人类癌症的分子机制。以“Breast Cancer”为关键词,检索 TCGA 数据库(<https://www.cancer.gov/tcga>),在线下载相关数据集,包括基因表达 RNAseq 和临床数据,其中 *UTP14a*、*c-myc* 各包含 572 例正常组织以及 1 102 例肿瘤组织样本的基因信息、26 801 个生存数据。采用 R 4.3.2 软件的 limma 包对基因 *UTP14a*、*c-myc* 的表达数据进行提取。

1.1.2 生存与表达分析

利用 R 4.3.2 软件的 ggplot2 包绘制 *UTP14a* 与 *c-myc* 基因在乳腺癌中表达量的箱式图、不同样本基因表达对应的生存时间和生存状态散点图,利用 pheatmap 包绘制 *UTP14a* 与 *c-myc* 基因的表达热图,利用 survival 和 survminer 包绘制 *UTP14a* 与 *c-myc* 基因的生存曲线,利用 proc 包绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线。

1.2 免疫组化实验

1.2.1 数据收集

收集 2021 年 7 月至 2023 年 7 月在包头市中心医院接受手术治疗并经组织病理学确诊的

100 例乳腺癌患者的组织蜡块标本(癌和癌旁乳腺组织),所有组织标本均在术后半小时内用甲醛溶液固定,经石蜡包埋后,切成 4 μm 厚的组织切片。纳入标准:①术前未接受任何放疗、化疗及免疫治疗;②经过组织病理学明确诊断为乳腺癌且有完整的临床数据;③既往无其他恶性肿瘤病史;④患者年龄为 18~85 岁;⑤所选取的石蜡标本均可进行免疫组化实验。排除标准:①通过穿刺活检病理检查确诊为乳腺癌的标本;②非乳腺原发的转移性癌及其他恶性肿瘤;③男性乳腺癌;④病理组织为旋切术取下的组织。本研究获得包头市中心医院医学伦理委员会的批准(2024-YJS 伦审-013 号)。

1.2.2 免疫组化材料与方法

一抗:兔抗人 *UTP14a* 多克隆抗体、兔抗人 *c-myc* 多克隆抗体,购自北京博奥森生物技术有限公司,工作浓度均为 1:100。二抗:辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)标记的山羊抗兔 IgG,购自北京博奥森生物技术有限公司,工作浓度为 1:200。苏木素、羊血清、乙二胺四乙酸(ethylenediaminetetra-acetic acid, EDTA)(pH 9.0)抗原修复液及二氨基联苯胺(diaminobenzidine, DAB)显色试剂(使用前配置):1 000 μL 底液(蒸馏水)+2 μL DAB 显色液。磷酸盐缓冲溶液(phosphate buffer solution, PBS)购自北京甲杉金桥生物技术有限公司。二甲苯、无水乙醇、浓盐酸、3% 过氧化氢购自北京甲杉金桥生物技术有限公司。

乳腺癌患者的组织蜡块标本经过烘干、脱水、封闭等步骤后,滴加经过稀释的一抗,后于 4 $^{\circ}\text{C}$ 环境中孵育过夜, PBS 冲洗后滴加 HRP 标记的山羊抗兔的二抗, 37 $^{\circ}\text{C}$ 孵育 40 分钟,再次 PBS 冲洗,吸干后滴加新鲜配制的 DAB 溶液,之后进行复染、脱水、封片以及拍照镜检。镜下见 *UTP14a* 蛋白和 *c-myc* 蛋白在乳腺癌组织中主要定位于细胞核以及细胞质,呈棕黄色颗粒。

1.2.3 免疫组化病理切片判定方法

参照既往研究中所应用的免疫组化评分系统^[9],采用半定量评分法评估结果,每张切片随机选取 5 个高倍视野,按照阳性细胞百分比及染色强度进行评分,具体如下:①阳性细胞百分比:0 分(<5%)、1 分(5%~25%)、2 分(26%~50%)、3 分(51%~75%)、4 分(76%~100%);②染

色强度: 0 分 (阴性)、1 分 (弱阳性, 淡黄色)、2 分 (中等阳性, 黄色)、3 分 (强阳性, 棕褐色), 两项分数相乘得到最终评分, 0 分为阴性 (-), 1~4 分为弱阳性 (+), 5~8 分为阳性 (++) , 9~12 分为强阳性 (+++)。1 分及以上均为阳性, 其中 1~8 分为低表达, > 8 分为高表达。

1.2.4 统计分析

采用 SPSS 24.0 软件进行统计分析, 符合正态分布的计量资料采用均数和标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 分类资料、等级资料采用频数和百分比 ($n, \%$) 表示, 组间比较采用 Pearson χ^2 检验, 两组等级资料的相关性分析采用 Spearman 秩相关分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 *UTP14a*和*c-myc*的泛癌分析表达

泛癌分析结果显示, *UTP14a* 在多个癌种的

肿瘤组织中显著高表达, 而在癌旁组织中的表达水平较低 ($P < 0.001$), 见图1。对 1 102 例乳腺癌组织和 572 例正常组织的 RNA 测序数据进行分析, 发现 *UTP14a* 在乳腺癌组织中显著高表达, 而在正常组织中低表达 ($P < 0.001$)。

c-myc 在多种癌症类型的肿瘤组织中显著高表达, 而在癌旁组织中的表达水平较低 ($P < 0.001$), 见图2。基于 1 102 例乳腺癌组织和 572 例正常乳腺组织的 RNA 测序数据分析发现, *c-myc* 在乳腺癌组织中的表达水平显著低于正常乳腺组织 ($P < 0.001$)。

2.2 *UTP14a*和*c-myc*的预后价值分析

ROC 曲线分析结果显示, *UTP14a* 在 1 年、3 年和 5 年的 ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 分别为 0.559 (95%CI: 0.445~0.672)、0.542 (95%CI: 0.480~0.605) 和 0.545 (95%CI: 0.488~0.603), 表明其在生存预测中的准确性较低。*c-myc* 在 1 年、3 年和 5 年的 AUC 值分别为

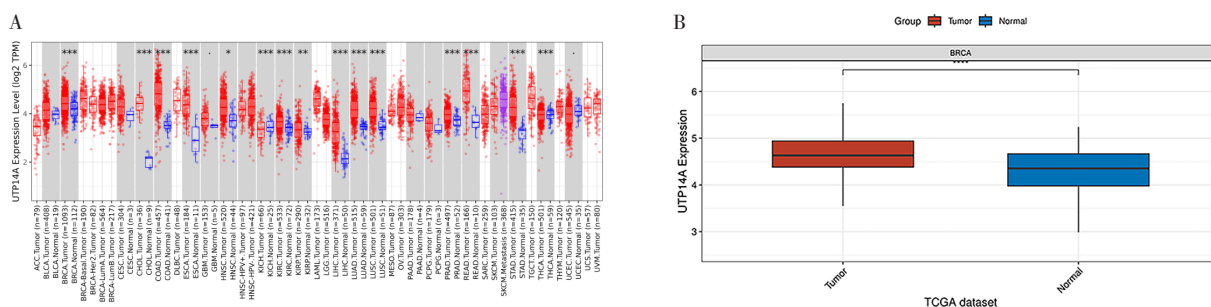


图1 TCGA数据库中 *UTP14a* 在癌组织及癌旁组织中的表达

Figure 1. Expression of *UTP14a* in cancer tissues and paracancerous tissues in TCGA database

注: A. 泛癌及癌旁组织; B. 乳腺癌及癌旁组织; ACC, 腺样囊性癌; BLCA, 膀胱癌; BRCA, 乳腺癌; CESC, 子宫颈癌; CHOL, 胆管癌; COAD, 结直肠癌; DLBC, 弥漫大B细胞淋巴瘤; ESCA, 食管癌; GBM, 神经胶质瘤; HNSC, 头颈部鳞状细胞癌; KICH, 肾细胞癌; KIRC, 肾透明细胞癌; KIRP, 肾乳头状细胞癌; LAML, 急性髓系白血病; LGG, 低级别神经胶质瘤; LIHC, 肝细胞癌; LUAD, 肺腺癌; LUSC, 肺鳞状细胞癌; MESO, 间皮瘤; OV, 卵巢癌; PAAD, 胰腺癌; PCPG, 嗜铬细胞瘤; READ, 直肠癌; READ, 急性淋巴细胞白血病; SARC, 软组织肉瘤; SKCM, 恶性黑色素瘤; STAD, 胃癌; TGCT, 睾丸生殖细胞肿瘤; THCA, 甲状腺癌; THYM, 胸腺癌; UCEC, 子宫内膜癌; UCS, 子宫肉瘤; UVM, 眼葡萄膜黑色素瘤; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$; *** $P < 0.001$ 。

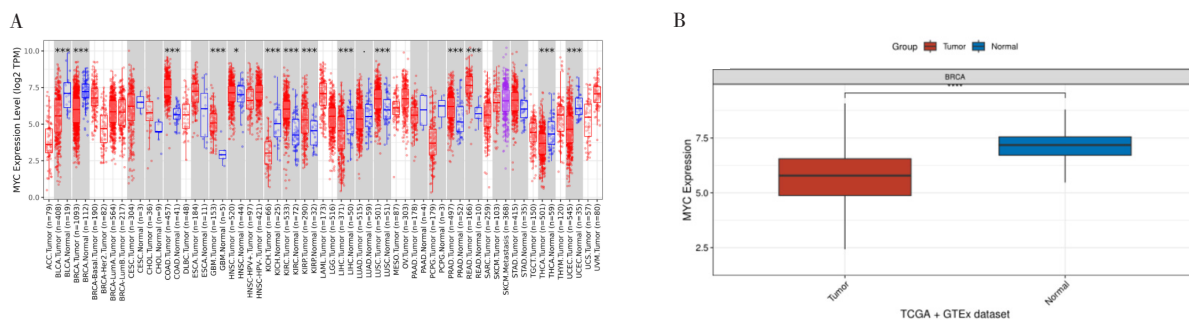


图2 TCGA数据库中 *c-myc* 在癌组织及癌旁组织中的表达

Figure 2. Expression of *c-myc* in cancer tissues and paracancerous tissues in TCGA database

注: A. 泛癌及癌旁组织; B. 乳腺癌及癌旁组织; ACC, 腺样囊性癌; BLCA, 膀胱癌; BRCA, 乳腺癌; CESC, 子宫颈癌; CHOL, 胆管癌; COAD, 结直肠癌; DLBC, 弥漫大B细胞淋巴瘤; ESCA, 食管癌; GBM, 神经胶质瘤; HNSC, 头颈部鳞状细胞癌; KICH, 肾细胞癌; KIRC, 肾透明细胞癌; KIRP, 肾乳头状细胞癌; LAML, 急性髓系白血病; LGG, 低级别神经胶质瘤; LIHC, 肝细胞癌; LUAD, 肺腺癌; LUSC, 肺鳞状细胞癌; MESO, 间皮瘤; OV, 卵巢癌; PAAD, 胰腺癌; PCPG, 嗜铬细胞瘤; READ, 直肠癌; READ, 急性淋巴细胞白血病; SARC, 软组织肉瘤; SKCM, 恶性黑色素瘤; STAD, 胃癌; TGCT, 睾丸生殖细胞肿瘤; THCA, 甲状腺癌; THYM, 胸腺癌; UCEC, 子宫内膜癌; UCS, 子宫肉瘤; UVM, 眼葡萄膜黑色素瘤; * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$ 。

0.629 (95%CI: 0.550~0.708)、0.530 (95%CI: 0.460~0.600) 和 0.514 (95%CI: 0.438~0.590), 表明其在生存预测中的能力一般, 未达到理想的预测效果, 见图 3、图 4。

KM 生存曲线分析结果显示, 根据中位生存时间 (9.5 个月和 11.9 个月) 分别将患者分为 *UTP14a* 高低风险组、*c-myc* 高低风险组, *UTP14a* 高低风险组之间的生存差异无统计学意义 ($P=0.083$), *c-myc* 高低风险组之间的生存差异也无统计学意义 ($P=0.149$), 见图 3、图 4。

2.3 乳腺癌组织及癌旁组织中 *UTP14a* 和 *c-myc* 的表达情况

经过筛选, 共纳入 92 例乳腺癌患者, 均为女性, 平均年龄为 (54.43 ± 10.67) 岁, 肿瘤最大径为 0.5~9.5 cm, 平均 (2.74 ± 1.54) cm。其中在乳腺癌组织中 *UTP14a* 蛋白表达阳性的患者共 61 例 (66.30%), 癌旁组织中共 31 例 (33.70%),

两组间差异表达有统计学意义 ($\chi^2=9.680$, $P=0.002$); 乳腺癌组织中 *c-myc* 蛋白表达阳性的患者共 63 例 (68.48%), 癌旁组织中共 29 例 (31.52%), 两组间差异表达有统计学意义 ($\chi^2=8.902$, $P=0.003$)。见图 5。

2.4 乳腺癌组织中 *UTP14a*、*c-myc* 蛋白与患者临床指标的关系

结果显示, *c-myc* 抗体阳性表达患者的高组织学分级 (III 级) 比例、腋窝淋巴结转移率、神经侵犯比例、雌激素受体 (estrogen receptor, ER) 阳性表达率均高于阴性表达患者 ($P < 0.05$), 见表 1。与 *UTP14a* 阴性表达患者相比, 阳性表达患者的平均年龄、高组织学分级 (III 级) 比例、腋窝淋巴结转移率均更高 ($P < 0.05$), 见表 2。

Spearman 秩相关分析结果显示, *c-myc* 抗体和 *UTP14a* 抗体表达结果间存在正相关性 ($P < 0.001$), 见表 3。

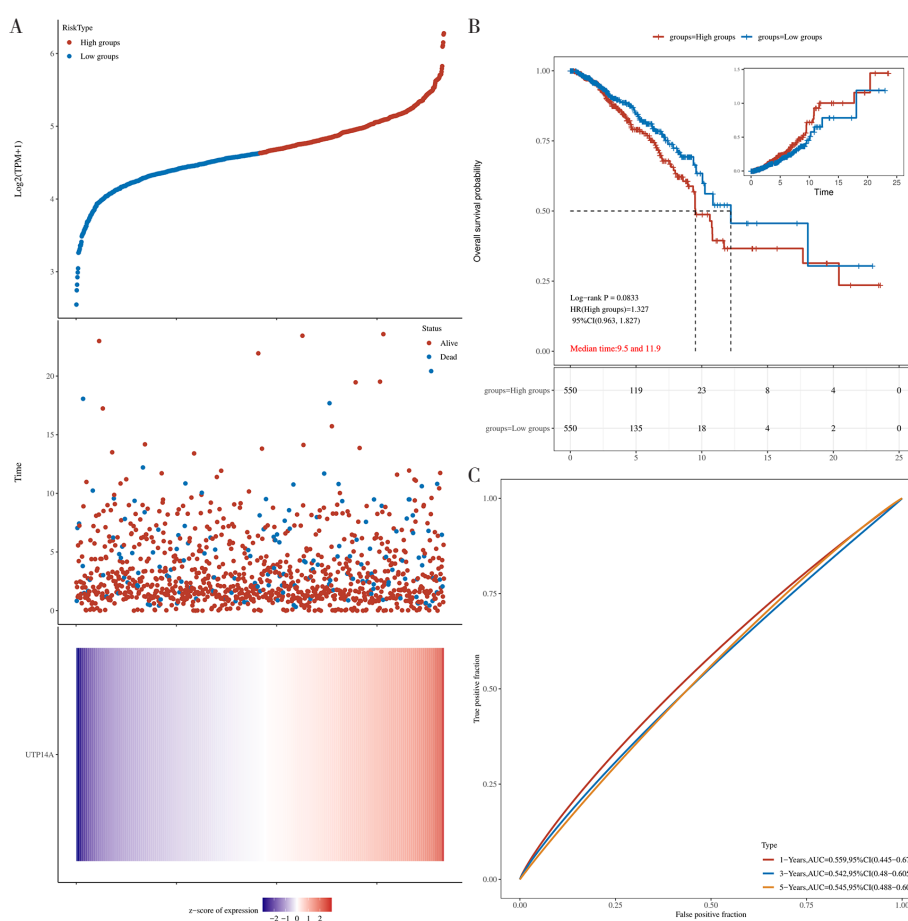


图3 TCGA 数据库中 *UTP14a* 基因表达与生存时间和存活状态的关系

Figure 3. Association of *UTP14a* gene expression with survival time and survival status in TCGA database

注: A. 最上面代表 *UTP14a* 表达量从低到高的散点图, 不同颜色代表不同表达组, 中间代表不同样本基因表达对应的生存时间和生存状态散点图分布, 最下面为 *UTP14a* 基因的表达热图; B. *UTP14a* 生存曲线图; C. 受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线。

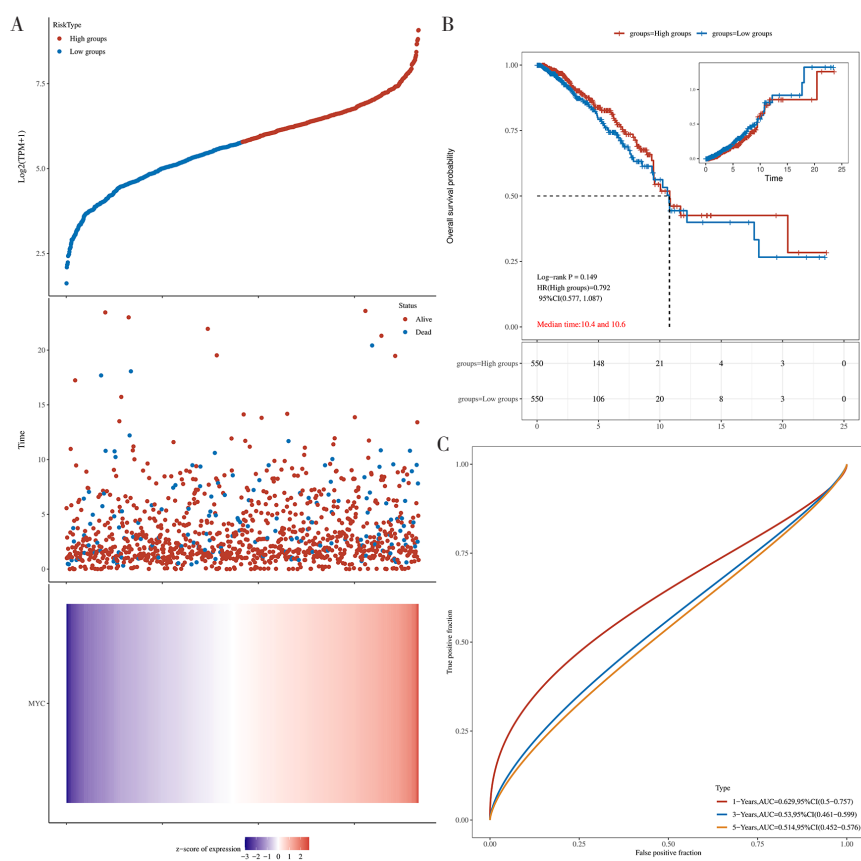


图4 TCGA 数据库中 *c-myc* 基因表达与生存时间和存活状态的关系

Figure 4. Association of *c-myc* gene expression with survival time and survival status in TCGA database

注：A. 最上面代表*c-myc*表达量从低到高的散点图，不同颜色代表不同表达组，中间代表不同样本基因表达对应的生存时间和生存状态散点图分布，最下面为*c-myc*的表达热图；B. *c-myc*生存曲线图；C. 受试者工作特征（receiver operating characteristic, ROC）曲线。

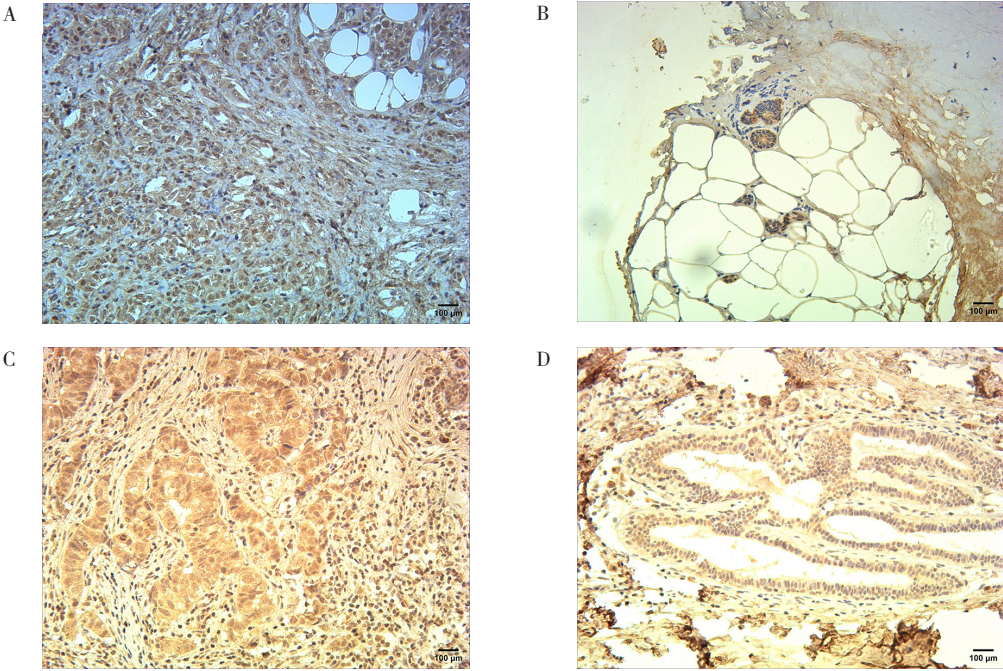


图5 UTP14a 和 *c-myc* 蛋白在乳腺癌组织及癌旁组织中的表达

Figure 5. Expression of UTP14a and *c-myc* protein in breast cancer tissues and paracancerous tissues

注：A. UTP14a蛋白在乳腺癌组织中的表达（放大200倍）；B. UTP14a蛋白在癌旁组织中的表达（放大200倍）；C. *c-myc*蛋白在乳腺癌组织中的表达（放大200倍）；D. *c-myc*蛋白在癌旁组织中的表达（放大200倍）。

表1 不同 *c-myc* 抗体表达患者的一般资料和临床指标比较
Table 1. Comparison of general information and clinical indicators of patients with different *c-myc* antibody expression

项目	<i>c-myc</i> 抗体表达		t/χ^2 值	<i>P</i> 值
	阴性 (<i>n</i> =29)	阳性 (<i>n</i> =63)		
年龄 (岁)	53.41 ± 10.23	54.90 ± 10.91	-0.621	0.536
肿瘤最大径 (cm)	2.95 ± 1.77	2.64 ± 1.43	0.889	0.377
组织学分级			14.802	0.001
I级	12 (41.38)	5 (7.94)		
II级	7 (24.14)	26 (41.27)		
III级	10 (34.48)	32 (50.79)		
腋窝淋巴结转移	8 (27.59)	33 (52.38)	4.942	0.026
神经侵犯	1 (3.45)	12 (19.05)	3.983	0.046
脉管内癌栓	11 (37.93)	13 (20.63)	3.081	0.079
ER			4.894	0.027
阴性	13 (44.83)	14 (22.22)		
阳性	16 (55.17)	49 (77.78)		
PR			0.018	0.894
阴性	12 (41.38)	27 (42.86)		
阳性	17 (58.62)	36 (57.14)		
HER-2			0.020	0.888
阴性	16 (55.17)	35 (55.56)		
阳性	12 (41.38)	28 (44.44)		
Ki-67抗原			0.076	0.783
阴性	12 (41.38)	28 (44.44)		
阳性	17 (58.62)	35 (55.56)		

注: ER, estrogen receptor, 雌激素受体; PR, progesterone receptor, 孕激素受体; HER-2, human epidermal growth factor receptor-2, 人表皮生长因子受体2。

表2 不同 *UTP14a* 抗体表达患者的一般资料和临床指标比较
Table 2. Comparison of general information and clinical indicators of patients with different *UTP14a* antibody expression

项目	<i>UTP14a</i> 抗体表达		t/χ^2 值	<i>P</i> 值
	阴性 (<i>n</i> =31)	阳性 (<i>n</i> =61)		
年龄 (岁)	50.65 ± 8.39	56.36 ± 11.24	-2.498	0.014
肿瘤最大径 (cm)	2.97 ± 1.77	2.62 ± 1.41	1.036	0.303
组织学分级			7.738	0.021
I级	10 (32.26)	7 (11.48)		
II级	12 (38.71)	21 (34.43)		
III级	9 (29.03)	33 (54.10)		
腋窝淋巴结转移	8 (25.81)	33 (54.10)	6.660	0.010
神经侵犯	6 (19.35)	7 (11.48)	1.052	0.305
脉管内癌栓	10 (32.26)	14 (22.95)	0.923	0.337
ER			2.252	0.133
阴性	6 (19.35)	21 (34.43)		
阳性	25 (80.65)	40 (65.57)		
PR			0.004	0.950
阴性	13 (41.94)	26 (42.62)		
阳性	18 (58.06)	35 (57.38)		
HER-2			0.007	0.933
阴性	17 (54.84)	34 (55.74)		
阳性	13 (41.94)	27 (44.26)		
Ki-67抗原			2.455	0.117
阴性	17 (54.84)	23 (37.70)		
阳性	14 (45.16)	38 (62.30)		

注: ER, estrogen receptor, 雌激素受体; PR, progesterone receptor, 孕激素受体; HER-2, human epidermal growth factor receptor-2, 人表皮生长因子受体2。

表3 *c-myc* 抗体和 *UTP14a* 抗体表达结果的相关性分析
Table 3. Correlation analysis results of *c-myc* and *UTP14a* antibodies expression

<i>c-myc</i> 抗体	<i>UTP14a</i> 抗体		<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
	阴性	阳性		
阴性	19	10	0.457	<0.001
阳性	12	51		

3 讨论

乳腺癌具有复杂性和异质性，其治疗和预后仍是具有挑战性的全球性问题。研究发现，*UTP14a* 与 *c-myc* 可能在乳腺癌的进展中发挥作用^[8]。本研究探讨了 *UTP14a* 在乳腺癌中的作用，并联合研究 *UTP14a* 与 *c-myc* 对乳腺癌治疗和预后的影响。

从 TCGA 数据库提取乳腺癌患者的临床信息进行生存表达分析，结果显示，*UTP14a* 与 *c-myc* 在乳腺癌患者生存预后预测中的准确性较低，AUC 值和 KM 曲线未达到统计显著性。有研究表明，与其他乳腺癌亚型相比，*MYC* 致癌基因的扩增在三阴性乳腺癌（triple-negative breast cancer，TNBC）中更为常见（约占 60%），且与较差的预后有关^[10-11]，可能是由于研究样本量较小且乳腺癌分型较为单一，未来应扩大样本量并进行多中心研究。

泛癌分析结果显示，*UTP14a* 和 *c-myc* 在多种癌症中具有一致的表达趋势，提示其可能参与肿瘤发生的共性机制，这为进一步研究其在乳腺癌中的特异性作用提供了参考。有研究指出，*UTP14a* 与结直肠癌的转移相关，且其核表达与结直肠肿瘤组织中的微血管密度（microvascular density，MVD）呈正相关关系^[12]。这提示 *UTP14a* 可能通过促进血管生成来促进结直肠的生长和转移^[12]；*UTP14a* 通过上调和分泌血管生成因子 PDGFA 来促进血管生成，表明 *UTP14a* 在肿瘤微环境（tumor microenvironment，TME）中可能通过影响血管生成来促进肿瘤的生长^[8]；*c-myc* 被认为是 TME 中多个生物过程（如血管生成、免疫逃避、侵袭和迁移）的关键调控因子，表明 *c-myc* 在肿瘤的生物行为中扮演着重要角色^[6]。上述发现共同提出了一个假设，即 *UTP14a* 与 *c-myc* 之间存在相似的作用机制，并可能在乳腺癌的进展中发挥重要作用，通过调控血管生成和 TME 中的其他生物过程，可能共同促进肿瘤的

生长和转移。本研究显示，*UTP14a* 和 *c-myc* 在乳腺癌组织中的表达具有显著正相关性，提示两者可能在乳腺癌的发生发展中存在协同作用，部分验证了这一观点。

免疫组化实验发现，*UTP14a* 与 *c-myc* 在乳腺癌组织中高度表达，且高表达与乳腺癌患者的组织学分级、腋窝淋巴结转移等相关。已有研究证实，*c-myc* 在乳腺癌组织中高度表达并导致患者的不良预后，曾剑锋等报道了 *c-myc* 与 TNBC 术后复发转移的关系，发现 *c-myc* 在高级别的 TNBC 中表达^[13]；杨建国等的研究发现，*c-myc* 以及缺氧诱导因子 -1α（hypoxia-inducible factor-1α，HIF-1α）可用于预测 TNBC 的预后生存^[14]，这与 *c-myc* 免疫组化实验结果一致。本研究还发现，*c-myc* 高表达与组织学分级、腋窝淋巴结转移率、ER 阳性等密切相关。

有研究表明，*c-myc* 癌基因是激素反应性乳腺癌中的雌激素靶基因。乳腺癌的激素进展可能是由 *c-myc* 基因表达增强引起^[15]。CDK7 抑制降低了 ER+ 乳腺癌细胞系中的 MYC 信号转导和 *c-myc* 蛋白表达，使得 CDK7i 成为 ER+ 乳腺癌的一种有前途的治疗策略。有研究表明，*c-myc* 可通过调控 JAK/STAT 信号通路来影响 TNBC 癌细胞的增殖、侵袭和凋亡^[16]。*c-myc* 蛋白可使 LINC00460 的转录增强，在多柔比星耐药的乳腺癌细胞中删除 LINC00460 可恢复对多柔比星的敏感性，并提高 *c-myc* 抑制剂的疗效^[17]。

尽管本研究发现 *UTP14a* 和 *c-myc* 在乳腺癌的诊断和某些临床特征评估中具有潜在价值，但其在生存预后预测中的准确性较低，AUC 值和 KM 曲线未达到统计显著性，表明联合检测 *UTP14a* 和 *c-myc* 在生存预后中的应用价值尚需进一步验证。未来研究应考虑结合更多生物标志物或采用更复杂的分析模型，以提高生存预测的准确性。本研究的局限性为样本量较小，且仅限于单中心的研究。因此，未来应开展多中心的研究加以验证并结合基因组分析，进一步探索 *UTP14a* 和 *c-myc* 在乳腺癌细胞中的具体作用机制及其在其他类型肿瘤中的表达与作用。

参考文献

1 Xiong X, Zheng LW, Ding Y, et al. Breast cancer: pathogenesis and treatments[J]. Signal Transduct Target Ther, 2025, 10(1): 49.

- DOI: [10.1038/s41392-024-02108-4](https://doi.org/10.1038/s41392-024-02108-4).
- 2 Arnold M, Morgan E, Rumgay H, et al. Current and future burden of breast cancer: Global statistics for 2020 and 2040[J]. *Breast*, 2022, 66: 15–23. DOI: [10.1016/j.breast.2022.08.010](https://doi.org/10.1016/j.breast.2022.08.010).
 - 3 Pan X, Chen S, Chen X, et al. UTP14A, DKC1, DDX10, PinX1, and ESF1 modulate cardiac angiogenesis leading to obesity-induced cardiac injury[J]. *J Diabetes Res*, 2022, 2022: 2923291. DOI: [10.1155/2022/2923291](https://doi.org/10.1155/2022/2923291).
 - 4 Scherl A, Couté Y, Déon C, et al. Functional proteomic analysis of human nucleolus[J]. *Mol Biol Cell*, 2002, 13(11): 4100–4109. DOI: [10.1091/mbc.e02-05-0271](https://doi.org/10.1091/mbc.e02-05-0271).
 - 5 Rohozinski J, Lamb DJ, Bishop CE. UTP14c is a recently acquired retrogene associated with spermatogenesis and fertility in man[J]. *Biol Reprod*, 2006, 74(4): 644–651. DOI: [10.1095/biolreprod.105.046698](https://doi.org/10.1095/biolreprod.105.046698).
 - 6 Gao FY, Li XT, Xu K, et al. c-MYC mediates the crosstalk between breast cancer cells and tumor microenvironment[J]. *Cell Commun Signal*, 2023, 21(1): 28. DOI: [10.1186/s12964-023-01043-1](https://doi.org/10.1186/s12964-023-01043-1).
 - 7 Thompson EB. The many roles of c-Myc in apoptosis[J]. *Annu Rev Physiol*, 1998, 60: 575–600. DOI: [10.1146/annurev.physiol.60.1.575](https://doi.org/10.1146/annurev.physiol.60.1.575).
 - 8 Einstein JM, Perelis M, Chaim IA, et al. Inhibition of YTHDF2 triggers proteotoxic cell death in MYC-driven breast cancer[J]. *Mol Cell*, 2021, 81(15): 3048–3064. DOI: [10.1016/j.molcel.2021.06.014](https://doi.org/10.1016/j.molcel.2021.06.014).
 - 9 Zhang J, Ren P, Xu D, et al. Human UTP14a promotes colorectal cancer progression by forming a positive regulation loop with c-Myc[J]. *Cancer Lett*, 2019, 440–441: 106–115. DOI: [10.1016/j.canlet.2018.10.010](https://doi.org/10.1016/j.canlet.2018.10.010).
 - 10 Alles MC, Gardiner-Garden M, Nott DJ, et al. Meta-analysis and gene set enrichment relative to ER status reveal elevated activity of MYC and E2F in the "basal" breast cancer subgroup[J]. *PLoS One*, 2009, 4(3): e4710. DOI: [10.1371/journal.pone.0004710](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0004710).
 - 11 Tang M, O'Grady S, Crown J, et al. MYC as a therapeutic target for the treatment of triple-negative breast cancer: preclinical investigations with the novel MYC inhibitor, MYC975[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2022, 195(2): 105–115. DOI: [10.1007/s10549-022-06673-6](https://doi.org/10.1007/s10549-022-06673-6).
 - 12 Zhang JY, Xu D, Liu ZZ, et al. Human U three protein 14a expression is increased in hepatocellular carcinoma and associated with poor prognosis[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(4): 470–476. DOI: [10.4103/0366-6999.199839](https://doi.org/10.4103/0366-6999.199839).
 - 13 曾剑锋, 邱成志, 周志平, 等. c-myc 蛋白在三阴性乳腺癌组织表达及其与术后复发转移关系研究[J]. *中国实用外科杂志*, 2014, 34(4): 339–343. [Zeng JF, Qiu CZ, Zhou ZP, et al. Expression of c-myc in triple negative breast cancer and its relationship with recurrence and metastasis[J]. *Chinese Journal of Practical Surgery*, 2014, 34(4): 339–343.] <https://www.cqvip.com/doc/journal/941236604?sign=58ef029c06da69463fb4afbacd0c2bfab7c209b4cbf84b8c5df75293e4626101&expireTime=1744792013108&resourceId=941236604>
 - 14 杨建国, 杨红利, 王乐. 缺氧诱导因子 1 α 联合 c-myc 预测三阴性乳腺癌病人术后生存[J]. *临床外科杂志*, 2022, 30(12): 1172–1175. [Yang JG, Yang HL, Wang L, et al. Prediction of postoperative survival of triple-negative breast cancer combined with expression of HIF-1 α and c-myc[J]. *Journal of Clinical Surgery*, 2022, 30(12): 1172–1175.] DOI: [10.3969/j.issn.1005-6483.2022.12.021](https://doi.org/10.3969/j.issn.1005-6483.2022.12.021).
 - 15 Shiu RP, Watson PH, Dubik D. c-myc oncogene expression in estrogen-dependent and -independent breast cancer[J]. *Clin Chem*, 1993, 39(2): 353–355. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8432027/>
 - 16 Guarducci C, Nardone A, Russo D, et al. Selective CDK7 inhibition suppresses cell cycle progression and MYC signaling while enhancing apoptosis in therapy-resistant estrogen receptor-positive breast cancer[J]. *Clin Cancer Res*, 2024, 30(9): 1889–1905. DOI: [10.1158/1078-0432.CCR-23-2975](https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-23-2975).
 - 17 张莹, 范静婧, 吴中语, 等. c-Myc 调控葡萄糖转运蛋白 4 激活酪氨酸激酶 / 信号转导与转录激活因子促进三阴性乳腺癌机制研究[J]. *中华实验外科杂志*, 2024, 41(4): 674–678. [Zhang Y, Fan JJ, Wu ZY, et al. c-Myc regulates glucose transporters 4 to activate the janus kinase/signal transducer and activators of transcription to promote triple negative breast cancer[J]. *Chinese Journal of Experimental Surgery*, 2024, 41(4): 674–678.] DOI: [10.3760/cma.j.cn421213-20230711-01250](https://doi.org/10.3760/cma.j.cn421213-20230711-01250).
 - 18 Yang L, Wang M, Wang Y, et al. LINC00460-FUS-MYC feedback loop drives breast cancer metastasis and doxorubicin resistance[J]. *Oncogene*, 2024, 43(17): 1249–1262. DOI: [10.1038/s41388-024-02972-y](https://doi.org/10.1038/s41388-024-02972-y).

收稿日期: 2024 年 11 月 05 日 修回日期: 2025 年 02 月 18 日
 本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 孟祥宇, 张茂, 刘鹏程, 等. *UTP14a* 与 *c-myc* 在乳腺癌组织中的表达与临床意义[J]. *数理医药学杂志*, 2025, 38(4): 267–275. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202411027](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202411027).
 Meng XY, Zhang M, Liu PC, et al. Expression and clinical significance of *UTP14a* and *c-myc* in breast cancer tissues[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2025, 38(4): 267–275. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202411027](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202411027).