



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.010

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.010

· 论著 ·

# B 细胞淋巴瘤因子 3 基因 mRNA 在肾透明细胞癌中的表达及其与预后的关系

孙向飞 龚伟 董济民 陈小波

**[摘要]** **目的** 探讨 B 细胞淋巴瘤因子 3(BCL3) 基因 mRNA 在肾透明细胞癌中的表达及其与预后的关系。**方法** 纳入癌症基因组图谱(TCGA)数据库截止 2019 年 10 月收录的肾脏正常组织(正常肾组织组,72 例)及原发肾透明细胞癌组织(肾透明细胞癌组织组,533 例),根据分期将原发肾透明细胞癌组织组分为 I 期组(267 例)、II 期组(57 例)、III 期组(123 例)、IV 期组(84 例)。再根据是否有淋巴结转移将 256 例组织分为无转移组(N0 组,240 例)和转移组(N1 组,16 例),根据基因表达信息将 380 例组织分为透明细胞 A 型(ccA)组(205 例)及透明细胞 B 型(ccB)组(175 例)。收集肾透明细胞癌患者的临床特征数据,包括肿瘤分期、透明细胞亚型、淋巴结转移状态及总生存(OS)期。同时收集正常肾组织组及肾透明细胞癌组织组中 BCL3 基因 mRNA 的表达水平并比较。采用 Kaplan-Meier 生存分析法对 BCL3 基因 mRNA 表达情况与肾透明细胞癌患者 OS 期的关系进行分析。**结果** BCL3 基因 mRNA 在肾透明细胞癌组织组中的表达水平明显高于正常组织组( $P=0.0004$ )。肾透明细胞癌组织 I ~ IV 期组织组中 BCL3 基因 mRNA 表达水平均高于正常肾组织组( $P<0.05$ ); III 期、IV 期组织组中 BCL3 基因 mRNA 的表达水平均高于 I 期组( $P<0.01$ )。N0 组和 N1 组组织中 BCL3 基因 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义( $P=0.1115$ )。ccB 组组织中 BCL3 基因 mRNA 表达水平高于 ccA 组( $P=0.010$ )。Kaplan-Meier 生存分析结果显示,BCL3 基因 mRNA 的高表达预示肾透明细胞癌患者 OS 期更短( $P<0.001$ )。**结论** BCL3 基因 mRNA 在肾透明细胞癌组织中呈高表达,且这种高表达与更差的预后有关。

**[关键词]** 肾透明细胞癌; B 细胞淋巴瘤因子 3; mRNA; 癌症基因组图谱; UALCAN

**Expression of B-cell lymphoma factor 3 gene mRNA in renal clear cell carcinoma and its relationship with prognosis** Sun Xiangfei<sup>\*</sup>, Gong Wei, Dong Jimin, Chen Xiaobo. <sup>\*</sup> Department of Oncology, Xi'an Central Hospital affiliated to Medical College of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710000, China

**[Abstract]** **Objective** To investigate the expression of B-cell lymphoma 3 (BCL3) mRNA in renal clear cell carcinoma and its relationship with prognosis. **Methods** The normal kidney tissues (normal kidney tissue group, 72 cases) and primary renal clear cell carcinoma tissues (renal clear cell carcinoma tissue group, 533 cases) included in the TCGA database until October 2019 were selected. According to the relevant standards, primary renal clear cell carcinoma tissues group were divided into stage I group (267 cases), stage II group (57 cases), stage III group (123 cases), and stage IV group (84 cases). According to whether there was lymph node metastasis, 256 tissues were divided into non-metastasis group (N0 group, 240 cases) and metastasis group (N1 group, 16 cases). The 380 tissues were divided into clear cell type A (ccA) group (205 cases) and clear cell type B (ccB) group (175 cases) based on gene expression information. Clinical characteristic of renal clear cell carcinoma patients were collected, including tumor stage, clear cell subtype, lymph node metastasis status and overall survival (OS) time. At the same time, the expression levels of BCL3 gene mRNA in normal kidney tissues group and primary renal clear cell carcinoma tissues group were collected and compared. Kaplan-Meier survival analysis method was used to analyze the relationship between BCL3 gene mRNA expression and OS time of patients with renal clear cell carcinoma. **Results** The expressions of BCL3 gene mRNA in the renal clear cell carcinoma tissue group was significantly higher than that in the normal tissue group ( $P=0.0004$ ). The expressions of BCL3 gene mRNA in renal clear cell carcinoma tissues from stage I to IV group were higher than that in normal renal tissues ( $P<0.05$ ). The expressions of BCL3 gene mRNA in the tissues of stage

作者单位:710000 西安,西安交通大学医学院附属西安市中心医院肿瘤科(孙向飞、董济民);西安交通大学第二附属医院小儿外科(龚伟);西安交通大学第一附属医院放疗科 消毒供应中心(陈小波)

通讯作者:陈小波, E-mail: sunfeng.fly@163.com

III and IV group were higher than that in the stage I group ( $P < 0.01$ ). There was no statistically significant difference in the expressions of BCL3 gene mRNA between N0 group and N1 group ( $P = 0.1115$ ). The expressions of BCL3 gene mRNA in the ccB group were higher than those in the ccA group ( $P = 0.010$ ). Kaplan-Meier survival analysis results showed that the high expression of BCL3 gene mRNA indicated that patients with renal clear cell carcinoma had shorter OS time ( $P < 0.001$ ). **Conclusion** BCL3 gene mRNA is highly expressed in patients with renal clear cell carcinoma, which is associated with a worse prognosis.

[Key words] Renal clear cell carcinoma; B-Cell Lymphoma 3; mRNA; TCGA; UALCAN

肾癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤。肾癌组织学分型种类繁多,其中透明细胞癌是肾脏恶性肿瘤中最常见的病理类型,约占肾癌的 80% ~ 85%<sup>[1-2]</sup>。肾癌的传统治疗主要以手术治疗及细胞因子治疗为主。特别是出现转移的肾癌复发患者,往往已无手术机会,药物治疗成为控制疾病的主要手段,而以细胞因子为主的内科治疗效果欠佳,临床针对肾癌的基因靶点筛选及相对应的靶向药物研发成为了突破肾癌治疗瓶颈的主要方向。B 细胞淋巴瘤因子 3 (BCL3) 本质为一个原癌基因,有报道称其通过对核因子 (NF)- $\kappa$ B 信号通路的抑制,实现对多种细胞的增殖、分化、凋亡及对免疫反应过程进行调节<sup>[3-5]</sup>,但在肾癌中未见相关报道。本研究以癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库中肾透明细胞癌 BCL3 基因 mRNA 表达情况及患者临床数据为材料,使用 UALCAN 数据库分析工具<sup>[6]</sup>研究肾透明细胞癌中 BCL3 基因的表达情况及其与患者生存预后的关系,以期为肾透明细胞癌的治疗筛选出新的可供临床治疗的基因靶点。

### 材料与方 法

1. 材料:纳入 TCGA 数据库截止 2019 年 10 月收录的肾脏正常组织 (正常肾组织组,72 例) 及原发肾透明细胞癌组织 (肾透明细胞癌组织组,533 例)。根据美国癌症联合会癌症分期手册第八版相关标准将肾透明细胞癌组织组分为 I 期组 (267 例)、II 期组 (57 例)、III 期组 (123 例)、IV 期组 (84 例)。533 例原发肾透明细胞癌组织中,有淋巴结转移信息的组织 256 例,有基因表达信息的组织 380 例,根据是否有淋巴结转移将 256 例组织分为无转移组 (N0 组,240 例) 和转移组 (N1 组,16 例),根据基因表达信息将 380 例组织分为透明细胞 A 型 (ccA) 组 (205 例) 及透明细胞 B 型 (ccB) 组 (175 例)。

2. 方法:收集肾透明细胞癌患者的临床特征数据,包括肿瘤分期、透明细胞亚型、淋巴结转移状态及总生存时间,同时收集所有正常肾组织及原发性肾透明细胞癌组织中 BCL3 基因 mRNA 的表达水平。

3. 统计学处理:使用 UALCAN 数据库分析工具对样本数据中肾脏正常组织、肾透明细胞癌组织中 BCL3

基因 mRNA 的表达情况进行统计学分析。不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。采用 Kaplan-Meier 生存分析法对 BCL3 基因 mRNA 表达的情况与肾透明细胞癌患者的总生存 (OS) 期关系进行分析,并绘制生存曲线。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 正常肾组织组和肾透明细胞癌组织组组织中 BCL3 基因 mRNA 的表达水平比较: BCL3 基因 mRNA 在肾透明细胞癌组织组中的表达水平明显高于正常组织组 [30.247 (20.906, 41.521) 比 15.854 (11.505, 25.665),  $P = 0.0004$ ]。

2. 肾透明细胞癌组织 I ~ IV 期组和正常肾组织组中组织 BCL3 基因 mRNA 表达水平比较: 肾透明细胞癌组织 I ~ IV 期组组织中 BCL3 基因 mRNA 表达水平均高于正常肾组织组 ( $P < 0.05$ )。III、IV 期组组织中 BCL3 基因 mRNA 的表达水平均高于 I 期组 (I 期比 III 期,  $P = 0.0012$ ; I 期比 IV 期,  $P = 0.0001$ )。余各组之间 BCL3 基因 mRNA 的表达水平比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。

表 1 肾透明细胞癌组织 I 期 ~ IV 期组和正常肾组织组中 BCL3 基因 mRNA 表达水平比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	BCL3 基因 mRNA 表达水平
正常肾组织组	72	15.854 (11.505, 25.665)
I 期组	267	25.697 (17.744, 38.314) <sup>a</sup>
II 期组	57	30.459 (18.003, 42.125) <sup>a</sup>
III 期组	123	33.379 (24.416, 42.217) <sup>ab</sup>
IV 期组	84	37.519 (28.206, 48.194) <sup>ab</sup>

注:与正常肾组织组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 I 期组比较,<sup>b</sup> $P < 0.001$

3. N0 组和 N1 组组织中 BCL3 基因 mRNA 表达水平比较: N0 组和 N1 组组织中 BCL3 基因 mRNA 表达水平比较差异无统计学意义 [30.900 (18.594, 41.637) 比 32.501 (28.628, 35.350),  $P = 0.1115$ ]。

4. ccA 组及 ccB 组组织中 BCL3 基因 mRNA 表达水平比较: ccB 组组织中 BCL3 基因 mRNA 表达水平高于 ccA 组 [33.08 (20.891, 44.566) 比 25.026 (18.019, 36.608),  $P = 0.010$ ]。

5. 肾透明细胞癌组织中 BCL3 基因 mRNA 的表达

与预后的关系:533 例肾透明细胞癌组织中,有预后数据可供分析的组织共计 531 例。*Kaplan-Meier* 生存分析结果显示,BCL3 基因 mRNA 的高表达预示肾透明细胞癌患者 OS 期更短( $P < 0.001$ )。见图 1。

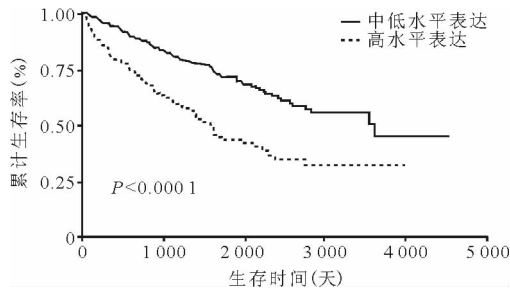


图 1 肾透明细胞癌组织中 BCL3 基因 mRNA 的表达与预后的 Kaplan-Meier 生存分析曲线

## 讨 论

肾癌的发病率和死亡率居泌尿系统恶性肿瘤前列,2018 年全球范围内新发肾脏恶性肿瘤 40 余万例,死亡 17 万余例<sup>[1]</sup>。肾癌组织学分型种类繁多,其中透明细胞癌是肾脏恶性肿瘤中最常见的病理类型,约占肾癌的 80% ~ 85%<sup>[2]</sup>。从基因表达的层面分析,有学者又把肾透明细胞癌分为 ccA 和 ccB 两种亚型<sup>[7]</sup>。

肾癌相较于其他实体肿瘤有更强的免疫原性,因此,不同于其他肿瘤以化疗为主的特点,肾癌非手术治疗以注射细胞因子(如干扰素、白细胞介素等)为主<sup>[8-11]</sup>。然而,数十年的细胞因子治疗实践表明,其整体反应率不佳,患者预后仍较差。近年以特定基因为靶点的靶向治疗在肾癌中的研究逐渐增多,包括索拉非尼、帕唑替尼在内的多种靶向药物已逐步应用于临床,并取得了较好的临床效果<sup>[12]</sup>。目前,肾癌治疗的靶向药物主要包括血管内皮生长因子(VEGF)及其受体(VEGFR)抑制剂和哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制剂。前者主要抑制肿瘤血管生存,后者则主要通过干扰 mTOR 信号通路实现对肿瘤的抑制。除此之外,其他的潜在靶点基因仍在研究当中<sup>[13-14]</sup>。

BCL3 最早于慢性 B 淋巴细胞白血病患者中被发现,可编码相关的 BCL3 蛋白,它是 NF- $\kappa$ B 通路的抑制性蛋白(I $\kappa$ B),通过对 NF- $\kappa$ B 信号通路的抑制,调节多种细胞的增殖、分化、凋亡及免疫反应过程<sup>[3-5]</sup>。目前,有关 BCL3 在实体肿瘤中的临床研究报道较少,主要集中在宫颈癌的相关研究中。Zhao 等<sup>[15]</sup>在宫颈癌中检测了 BCL3 的表达及其与患者生存的相关性,结果表明,在宫颈癌细胞中 BCL3 的表达明显高于正常的宫颈细胞,且高表达 BCL3 的宫颈癌患者生存预后往往更短;进一步研究结果发现,BCL3 可通过上调 STAT3

基因表达实现对肿瘤细胞增殖分化的促进作用;随后,他们在宫颈癌 Hela 细胞系中对 BCL3 基因的功能进行了更深入的研究,发现通过抑制 BCL3 的表达可明显抑制 Hela 细胞的增殖分化和细胞周期进程,进一步证实 BCL3 在宫颈癌发生发展过程中的推动作用。Dimitrakopoulos 等<sup>[16]</sup>研究也发现,肺癌组织中 BCL3 的表达显著升高,且 BCL3 特定位点突变的肺癌患者的 5 年生存率明显低于未突变患者,提示 BCL3 的高表达与肺癌的发生有关,且特定位点的突变预示更差的生存预后。

本研究纳入的 533 例肾透明细胞癌组织中 BCL3 基因的 mRNA 表达均高于正常肾组织,提示在肾透明细胞癌中,BCL3 的表达上调,可能与肾癌的发生和发展有关,这与 Zhao 等<sup>[16]</sup>在宫颈癌组织中的研究结果相近。在随后的临床分期亚组分析中也发现,III 期、IV 期组织的 BCL3 基因 mRNA 表达明显高于 I 期,提示 BCL3 的高表达在肿瘤细胞侵袭、转移方面可能有促进作用,导致患者临床分期偏晚。

Brannon 等<sup>[7]</sup>的研究基于大规模的基因表达分析,将肾透明细胞癌分为 ccA 和 ccB 两个亚型,进一步的研究发现这两个亚型之间的分子表型和临床预后之间存在显著差异,ccA 型透明细胞癌患者较 ccB 在 OS 期上更有优势(8.6 年比 2.0 年)。本研究亚组分析结果显示,ccA 组患者癌组织中 BCL3 基因 mRNA 表达水平低于 ccB 组。而在随后的 BCL3 表达与 OS 期关系的分析中发现,BCL3 基因 mRNA 的高表达预示肾透明细胞癌患者 OS 期更短。据此推测,BCL3 的高表达可能在肿瘤的侵袭及转移中发挥作用,进而导致患者死亡率升高,生存时间缩短。而 ccB 组高表达 BCL3 基因 mRNA,推测其 OS 期低于 ccA 组,这与 Brannon 等<sup>[7]</sup>的研究中 ccA 组与 ccB 组预后比较结果相符。

综上所述,BCL3 基因 mRNA 在肾透明细胞癌患者中呈高表达,这种高表达与更差的预后有关,结合 BCL3 基因已有的研究结果推测,BCL3 基因在肾透明细胞癌的发生及转移过程中发挥重要作用,而对 BCL3 表达的阻断可作为控制肿瘤生长及转移的可取途径,与之相对应的靶向药物研发可能成为肾透明细胞癌治疗潜在的新方向。

## 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] Song J, Liu YD, Su J, et al. Systematic analysis of alternative splicing signature unveils prognostic predictor for kidney renal clear cell carcinoma[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(12): 22753-22764.
- [3] Herrington FD, Nibbs RJ. Regulation of the Adaptive Immune Response

- by the IκB Family Protein Bel-3[J]. Cells, 2016, 5(2): pii: E14.
- [4] Zou Y, Uddin MM, Padmanabhan S, et al. The proto-oncogene Bcl3 induces immune checkpoint PD-L1 expression, mediating proliferation of ovarian cancer cells [J]. J Biol Chem, 2018, 293(40): 15483-15496.
- [5] Guan Y, Yao H, Zheng Z, et al. MiR-125b targets BCL3 and suppresses ovarian cancer proliferation [J]. Int J Cancer, 2011, 128(10): 2274-2283.
- [6] Chandrashekar DS, Bashel B, Balasubramanya SAH, et al. UALCAN: A portal for facilitating tumor subgroup gene expression and survival analyses[J]. Neoplasia, 2017, 19(8): 649-658.
- [7] Brannon AR, Reddy A, Seiler M, et al. Molecular Stratification of Clear Cell Renal Cell Carcinoma by Consensus Clustering Reveals Distinct Subtypes and Survival Patterns [J]. Genes Cancer, 2010, 1(2): 152-163.
- [8] Dutcher JP, Wiernik PH. Interleukin-2 Can Cure Kidney Cancer[J]. Oncologist, 2018, 23(9): e107.
- [9] 胡章威, 李芬, 左晶晶, 等. BCL3 与免疫及肿瘤相关性的研究进展[J]. 中国医药生物技术, 2018, 13(6): 552-555.
- [10] 陈媛, 省新元, 刘文峰. 替吉奥联合奥沙利铂方案联合紫杉醇腹腔和静脉双途径化疗治疗晚期胃癌合并腹水患者的疗效观察[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(2): 114-116.
- [11] 李冲, 吴双. 含铂类化疗方案同步放疗治疗局部晚期非小细胞肺

- 癌的临床疗效评价[J]. 临床内科杂志, 2019, 36(4): 275-276.
- [12] Vuorinen RL, Paunu N, Turpeenniemi-Hujanen T, et al. Sunitinib First-line Treatment in Metastatic Renal Cell Carcinoma: Costs and Effects [J]. Anticancer Res, 2019, 39(10): 5559-5564.
- [13] Iacovelli R, Sternberg CN, Porta C, et al. Inhibition of the VEGF/VEGF R pathway improves survival in advanced kidney cancer: a systematic review and meta-analysis [J]. Curr Drug Targets, 2015, 16(2): 164-170.
- [14] Lontos M, Trigka EA, Korkolopoulou P, et al. Expression and prognostic significance of VEGF and mTOR pathway proteins in meta-static renal cell carcinoma patients: a prognostic immunohisto-chemical profile for kidney cancer patients [J]. World J Urol, 2017, 35(3): 411-419.
- [15] Zhao H, Wang W, Zhao Q, et al. BCL3 exerts an oncogenic function by regulating STAT3 in human cervical cancer [J]. Onco Targets Ther, 2016, 26(9): 6619-6629.
- [16] Dimitrakopoulos FI, Antonacopoulou AG, Kottorou A, et al. Variant of BCL3 gene is strongly associated with five-year survival of non-small-cell lung cancer patients [J]. Lung Cancer, 2015, 89(3): 311-319.

(收稿日期: 2019-10-31)

(本文编辑: 余晓曼)



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.12.011

## · 病例报告 ·

## 真性红细胞增多症合并脑梗死一例

周红牡 曹非

[关键词] 真性红细胞增多症; 脑梗死

患者,男,53岁,因“右下肢麻木半年”于2020年7月2日入院。患者半年前无明显诱因出现右下肢麻木、无力,尚可独立行走,自感右下肢肌肉萎缩,无肌肉颤动、吐词不清、吞咽困难、意识障碍等不适。曾在当地医院就诊,具体经过不详,治疗后无明显好转。为求进一步治疗,门诊以“右下肢麻木”收入华中科技大学同济医学院附属协和医院神经内科。患者既往有高血压病史,血压最高达170/110 mmHg,平素服用尼福达治疗,每日1次,每次20 mg;吸烟20余年,每日20支。入院体格检查:T 36.2℃,P 79次/分,R 20次/分,BP 141/100 mmHg,神志清楚,心音正常,心律齐,无杂音,肺部听诊呼吸音正常,无胸膜摩擦感;腹部软,无压痛及反跳痛,未触及包块,肝脾肋下未触及,双下肢无水肿。神经系统专科检查:神志清楚,语言流利,查体配合,颅神经(-),颈部软,四肢肌力及肌张力正常,右下肢浅感觉减退,右膝反射、踝反射较左侧活跃,右臀肌稍萎缩,共济运动正常,病理征(-)。实验室检查结果:血常规:WBC计数 $9.55 \times 10^9/L$ ( $3.50 \sim 9.50 \times 10^9/L$ ,括号内为正常参

考值范围,以下相同),红细胞计数 $6.97 \times 10^{12}/L$ ( $3.80 \sim 5.10 \times 10^{12}/L$ ),血红蛋白207 g/L( $115 \sim 150$  g/L),红细胞压积61.4%( $35.0\% \sim 55.0\%$ ),PLT计数 $373 \times 10^9/L$ ( $125 \sim 350 \times 10^9/L$ ),中性粒细胞百分比81.7%( $40.0\% \sim 75.0\%$ ),淋巴细胞百分比8.5%( $20.0\% \sim 50.0\%$ ),凝血功能:活化部分凝血活酶时间(APTT)47.9 s( $25.0 \sim 37.0$  s),纤维蛋白原(FIB)1.73 g/L( $2.0 \sim 4.0$  g/L),凝血酶时间(TT)21.7 s( $12.0 \sim 16.0$  s),D-二聚体、肝肾功能、甲状腺功能、肿瘤标志物(甲胎蛋白、癌胚抗原、糖类抗原125、糖类抗原199、糖类抗原153、神经元特异性烯醇化酶)、叶酸、维生素B<sub>12</sub>、自身免疫抗体全套(类风湿因子、抗双链DNA抗体、抗Sm抗体、抗组蛋白抗体、抗SS-B抗体、抗着丝点抗体)检查结果均正常。心电图检查结果正常。双下肢血管超声检查结果:深静脉回流通畅,双下肢动脉少许细小粥样硬化斑块形成,血流通畅。头颅核磁共振(MRI)平扫+头颅动脉磁共振血管成像(MRA)+颈椎平扫检查结果:1. 双侧顶叶、半卵圆中心、右侧小脑半球多发软化灶并胶质增生;2. 脑萎缩;3. 脑动脉粥样硬化;4. 脊柱退行性改变。肌电图检查结果:1. 放松:右股内肌、胫前肌、腓肠肌、肱二头肌未见异常自发电位,轻收缩受检肌运动单位电位平均波幅、时限未见异常,大力收缩受检肌呈混合相平均电位1.0~2.0 mV;2. 双下肢H反射:H波潜

作者单位:430010 武汉,长江航运总医院老年病科(周红牡);华中科技大学同济医学院协和和医院神经内科(曹非)

通讯作者:曹非, E-mail: caofy@163.com