

551.

[38] LI P, LU G, WANG L, et al. A rare nonsynonymous variant in the lipid metabolic gene HELZ2 related to primary biliary cirrhosis in Chinese Han [J]. Allerg Asthma Clin Immunol, 2016, 12(4): 14-20.

[39] DONG M, LI J X, TANG R Q, et al. Multiple genetic variants associated with primary biliary cirrhosis in a Han Chinese population [J]. Clin Rev Allerg Immunol, 2015, 48(12): 316-321

[40] QIU F, TANG R, ZUO X, et al. A genome-wide association study identifies six novel risk loci for primary biliary cholangitis [J]. Nat Commun, 2017, 8(6): 14828-14831.

(收稿日期: 2019-12-22 修回日期: 2020-02-25)

• 综 述 •

microRNA 在三阴性乳腺癌转移中的作用*

王舒淇¹综述, 王东生^{1,2△}审校

(1. 川北医学院医学检验系, 四川南充 637000; 2. 电子科技大学医学院附属肿瘤医院/四川省肿瘤医院研究所检验科, 四川成都 610041)

摘 要:三阴性乳腺癌是指雌激素受体、孕激素受体及人表皮生长因子受体均为阴性表达的一种乳腺癌, 是一种具有独特分子特征及生物学行为的乳腺癌亚型。因其具有诊断晚、复发早、侵袭性强、转移性高的特点, 该类患者病死率高。随着分子生物学的发展, 越来越多的 microRNA 被发现在肿瘤的发生、发展中发挥作用。由于转移被认为是癌症相关死亡的主要原因, 该文将综述三阴性乳腺癌转移中具有潜在临床价值的关键 microRNA, 它们参与了侵袭性进展的主要调控机制, 特别是上皮细胞间质转化, 以期为早期发现三阴性乳腺癌转移提供依据, 改善患者预后。

关键词:三阴性乳腺癌; microRNA; 肿瘤转移; 上皮细胞间质转化
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.13.025 **中图法分类号:**R737.9
文章编号:1673-4130(2020)13-1640-05 **文献标识码:**A

Role of microRNA in triple negative breast cancer metastasis*

WANG Shuqi¹, WANG Dongsheng^{1,2△}

(1. Department of Laboratory Medicine, North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Cancer Hospital & Institute, Sichuan Cancer Center, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Triple negative breast cancer is a kind of breast cancer with negative expression of estrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor, which is a type of breast cancer with unique molecular characteristics and biological behaviors. Because of its late diagnosis, early recurrence, strong invasiveness and high metastasis, the mortality rate of triple negative breast patients is high. With the development of molecular biology, a large amount of microRNA has been found to play a role in tumorigenesis and development. As metastatic process is considered the major cause of cancer-related death, this article reviews key microRNA with potential clinical value in triple-negative breast cancer metastasis, which are involved in the major regulatory mechanisms of invasive progression, especially epithelial-mesenchymal transition, in order to provide evidence for early detection of metastasis of triple negative breast cancer and improve the prognosis of patients.

Key words: triple negative breast cancer; microRNA; tumor metastasis; epithelial-mesenchymal transition

乳腺癌是临床常见的一种恶性肿瘤, 据国家癌症中心发布的 2018 年全国癌症报告显示, 乳腺癌位居全国女性癌症发病首位。尽管靶向治疗及个体综合治疗发展迅速, 乳腺癌仍然是当今女性癌症死亡的主

* 基金项目: 国家自然科学基金项目(81641096); 四川省科技厅应用基础项目(2016JY0171); 四川省教育厅科技成果转化重大培育项目(17CZ0015)。
△ 通信作者, E-mail: 13990820268@163.com。
本文引用格式: 王舒淇, 王东生. microRNA 在三阴性乳腺癌转移中的作用[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(13): 1640-1644.

要原因^[1]。通过分析乳腺癌基因表达,将乳腺癌分为管腔上皮 A 型(LuminalA 型、ER+或 PR+、HER-2-)、管腔上皮 B 型(LuminalB 型、ER+或 PR+、HER-2+)、HER-2 过表达型(ER-或 PR-、HER-2+)、基底样型(Basal-like 型、ER-或 PR-、HER-2-)和正常乳腺样型^[1-2]。其中基底样型也称三阴性乳腺癌(TNBC),该类患者由于缺乏激素受体及表皮生长因子受体,对激素治疗及靶向治疗均反应甚微,因此其 5 年生存率较其他类型乳腺癌患者低。此外 TNBC 更易发生于年轻女性患者,且具有高度转移性,可在 3 年内复发,远处转移常见于脑、肝、肺等^[3]。为了能在早期发现 TNBC 的转移,改善预后,进而提高其患者生存率,研究者需要对转移相关信号通路及生物标志物有更多的了解及认识。microRNA(miRNA)是内源性非编码 RNA,已被众多研究证实可参与细胞分化、增殖、代谢及凋亡等生物学过程。同样,在癌症发生、发展的过程中,miRNA 的表达情况与疾病的发展也有着千丝万缕的联系,其中包括肿瘤转移。

1 miRNA 的生物合成

miRNA 是长度约为 22~25 个核苷酸的非编码单链小分子 RNA^[4],通过与其靶 mRNA 分子的 3'端非翻译区(3' UTR)结合,从而发挥转录后调控的作用。miRNA 合成首先发生在细胞核内,在 RNA 聚合酶 II 的参与下,miRNA 的编码基因转录为长链初始转录产物(pri-miRNA),之后由 Drosha/RNase III 识别,剪切为发卡状结构的 miRNA 前体(pre-miRNA)^[5];随后被转运蛋白 Exportin5 转运至胞质内,被特异性的内切酶 RNase III Dicer 裂解,最终形成成熟的 miRNA^[6]。miRNA 与其靶标基因的 mRNA 互补程度决定了 miRNA 的作用结果,完全互补配对时 miRNA 会导致 mRNA 发生降解,而不完全互补配对时只能抑制靶基因 mRNA 的翻译,不影响靶基因 mRNA 的稳定^[7]。自发现 miRNA 后的 20 多年间,癌症成为了该领域研究重点,许多研究发现 miRNA 参与了肿瘤生长、侵袭、血管生成或是免疫逃避等过程^[8]。当然在 TNBC 的研究中,越来越多的 miRNA 被发现与疾病进展的关键过程紧密相连,如上皮细胞间质转化(EMT)、癌细胞获得干细胞样特性、迁移、转移扩散等等。目前,针对 TNBC 患者的有效治疗手段还相当有限,但随着 miRNA 研究的深入,相信其能为提示肿瘤或治疗靶点做出贡献。

2 miRNA 与 TNBC 的关系

根据 miRNA 在肿瘤发生、发展中产生的不同作用,将 miRNA 分为肿瘤促进 miRNA(onco-miRNA)和肿瘤抑制 miRNA(ts-miRNA),通常 onco-miRNA 在肿瘤中上调,主要通过降解肿瘤抑制基因促进癌细胞生长;ts-miRNA 则在肿瘤中下调,主要以癌基因为降解目标,因此具有抗肿瘤功能^[3,9]。与正常组织相比,几乎在肿瘤发生过程的所有阶段(细胞周期、凋

亡、侵袭、血管生成)都存在 miRNA 表达失调的情况。

在多项关于乳腺癌的研究中,研究者已经证实数个 miRNA 参与发挥作用。PEREZ-ANORVE 等^[10]研究表明 miR-122 上调可促进获得性耐辐射乳腺癌的细胞存活,并提示 miR-122 具有作为肿瘤抑制因子和依赖于细胞表型的 onco-miRNA 的双重功能,可在不同程度上控制对放疗的反应。BASOVA 等^[11]应用纵向多变量数据分析随机模型证实 miR-155 和 miR-24 可作为 onco-miRNA,对早期乳腺癌复发有高度预测作用。SON 等^[12]报道 miR-374a-5p 在 TNBC 患者中特异性上调,可作为 onco-miRNA 靶向 TNBC 的 ARRB1,从而促进肿瘤进展。另外 miR-4417 被发现是 TNBC 的肿瘤抑制因子和预后生物标志物,其表达在 TNBC 细胞从非恶性向恶性发展的过程中被抑制^[13]。通过研究 miR-4458 与 TNBC 中 SOCS1 的关系,发现 miR-4458 直接与 SOCS1 结合,负调控 SOCS1 mRNA 和蛋白表达,从而抑制细胞增殖,促进细胞凋亡^[14]。

由此可见,miRNA 与 TNBC 存在着一定的关联性,其表达量的变化可能成为 TNBC 诊断、治疗或预后判断的依据。随着越来越多新技术,如基因图谱和测序、蛋白质组学和 miRNA 分析等被用于探索包括 TNBC 在内的肿瘤发生和转移,新的治疗方法很有可能在今后的未来被发现。

2.1 miRNA 与 TNBC 的转移 肿瘤转移是恶性肿瘤细胞脱离原发肿瘤,通过淋巴、血液等转移方式到达继发组织或器官形成肿瘤的过程,是一个多步骤、多阶段、连续复杂的生物学过程^[15],涉及多因素、多水平调节,其中包括肿瘤转移基因、转移抑制基因、细胞黏附因子、蛋白降解酶及机体免疫状态等^[16]。恶性肿瘤的转移往往是肿瘤治疗失败,从而导致患者死亡的主要原因。随着对 miRNA 研究的深入,越来越多的研究表明 miRNA 可通过 EMT、肿瘤干细胞(CSCs)、肿瘤血管再生、肿瘤相关巨噬细胞(TAMs)等途径调控恶性肿瘤的转移。

有研究者采用 Solexa 深度测序法检测 TNBC 细胞及非 TNBC 干细胞的 miRNA 表达水平,通过建立裸鼠动物实验、异种移植模型、荧光素酶报告基因分析等,证实 miR-4319 可以通过 E2F2 抑制 TNBC 肿瘤干细胞中肿瘤球的自我更新和形成,同时可以抑制肿瘤的转移^[17]。在肿瘤细胞和巨噬细胞相互作用的研究中发现巨噬细胞通过 miRNA 或外泌体参与肿瘤的发生、发展。有研究表明乳腺癌细胞可在凋亡过程中释放高表达的 miR-375,肿瘤源性 miR-375 可被 CD36 摄取,进而促进 TAMs 中 miR-375 的积累。在巨噬细胞中,miR-375 可直接靶向 TNS3 和 PXN,增强巨噬细胞向肿瘤的迁移和浸润;而在肿瘤细胞中,miR-375 通过调节 CCL2 的表达来增加巨噬细胞的募集^[18]。此外,miR-126-3p、miR-148a/152、miR-206 均被发现参与 TNBC 血管形成过程^[19-21]。

2.2 miRNA 参与 TNBC 的 EMT 过程 TNBC 是乳腺上皮细胞来源的恶性肿瘤,而 EMT 可使上皮细胞来源的肿瘤细胞获得较强侵袭和转移能力,从而导致肿瘤的浸润、侵袭和转移。在 EMT 诱导过程中,多种信号通路(如 Wnt/ β -catenin 通路、TGF- β 信号通路、Notch、PI3K 等),可通过影响 SNAIL1、SNAIL2、TWIST、ZEB1、ZEB2 等转录调控因子,最终引起间充质标志物(如 Vimentin、N-cadherin 等)表达上调,上皮标志物(如 E-cadherin、zonula occluden-1 等)表达下调^[22-23]。许多研究表明 miRNA 可通过参与调节信号通路或转录调控因子在 EMT 过程中发挥作用。

miR-200 家族(包括 miR-200a、miR-200b、miR-200c、miR-141 和 miR-429)是被许多研究所证实的,在 TNBC EMT 过程中发挥负性调控作用的因子^[24]。研究表明 miR-200 是癌细胞上皮表型的一个标志物,miR-200 可直接靶向和下调 E-cadherin 转录抑制因子 ZEB1 和 ZEB2^[25],导致乳腺癌细胞上皮表型的恢复,而抑制 miR-200 可降低 E-cadherin 的表达并增加波形蛋白的表达,从而诱导 EMT^[26-27]。有研究表明 miR-200a 可以抑制 TNBC 的迁移^[28];miR-200b 可以抑制 TNBC 的 EMT 过程及迁移^[29];miR-200c 可通过下调 β -catenin 和 Vimentin,进而调节 Wnt 信号通路相关基因,最终抑制 TNBC 的 EMT 过程^[30]。然而,miR-200 家族在乳腺癌转移中的作用却存在争议。有研究者发现 miR-200 在小鼠乳腺癌细胞系中的过表达表现出促进远处转移^[31]。所以,尽管越来越多的证据表明,miR-200 家族调节 E-cadherin 的表达并参与 EMT 过程,但这并不一定能直接表明其能预测其侵袭性和转移潜能。显然,这其中的机制需要更深入、更系统的研究,才能确定该家族在肿瘤转移中的作用。

miR-124 在肝癌细胞中通过靶向 ROCK2 和 EZH2 体外抑制 EMT 发生和张纤维形成,体内抑制肿瘤肝脏和肺转移^[32]。而在 TNBC 细胞中 miR-124 通过靶向 ZEB2 降低其侵袭、转移率,并抑制 EMT 过程^[33]。表明同一 miRNA 在不同肿瘤中可发挥同样的抑制 EMT 过程的作用。

研究通过比较 miR-125b 在乳腺癌和正常乳腺组织中的表达,发现 miR-125b 在乳腺癌中的表达下调,提示 miR-125b 是乳腺癌的 ts-miRNA,并发现其可能是通过靶向 erbB2/erbB3 通路或 ETS1 基因发挥作用^[34-35]。然而又有研究者发现 miR-125b 在 TNBC 细胞 MDA-MB-468 中的表达明显上调,抑制 miR-125b 在 MDA-MB-468 细胞中的表达后,细胞增殖、侵袭性和迁移能力均有降低,因此,miR-125b 又可作为 TNBC 的 onco-miRNA^[36]。由此可见,同一 miRNA 在同一肿瘤的不同亚型中可能发挥着截然相反的作用。

近来 miR-30a 被发现 TNBC 中表达下调,其表

达的降低与组织学分级和淋巴结转移有关,通过免疫荧光实验证实 miR-30a 的过表达增加了上皮标志物 E-cadherin 的表达,降低了间质标志物 N-cadherin 和 vimentin 的表达;而荧光素酶实验证实 miR-30a 特异性靶向 ROR1,从而抑制 TNBC 细胞在体内外的侵袭和转移^[37]。而另一项研究却观察到乳腺癌细胞中 miR-30a 的表达降低与 p53 失活有关,进而证明 p53/miR-30a/ZEB2 轴控制肿瘤细胞的侵袭和远端扩散,并影响 miR-200c 的表达^[38]。这表明同一 miRNA 在同一肿瘤发展过程中可通过不同作用靶点调节 EMT 过程。

随着 miRNA 研究热度逐渐升高,越来越多的 miRNA 被发现 TNBC 细胞 EMT 过程中发挥作用。例如,最新的一些研究表明 miR-212-5p 可通过下调 Prrx2 抑制 TNBC 获得 EMT 表型,从而抑制肿瘤进展过程中的细胞迁移和侵袭^[39];miR-3178 通过靶向降低 Notch1 的表达,参与 EMT,抑制 TNBC 细胞的增殖、侵袭和迁移^[40];miR-508-3p 通过调控 ZEB1 表达,显著抑制 TNBC 细胞 EMT 过程^[41]。这些发现均证实 miRNA 可作为重要的调控因子,介导 EMT 的发生,抑制肿瘤转移。

3 循环 miRNA 可预测 TNBC 转移

实验已经证实 miRNA 参与 TNBC 转移过程,在一定程度上能为 TNBC 早期转移提供依据,但患者于治疗过程中,反复行病理活检监测评估病情并不可行,此时一种可反复操作、微创且易于被患者接受的方法被研究者提出,即检测血清中的 miRNA^[42]。KLEIVI 等^[43]证实,血清中 miR-18b、miR-103、miR-107 和 miR-652 高水平与 TNBC 患者原发肿瘤切除后 36 个月内的肿瘤转移复发相关。又有研究通过与健康对照组比较,发现 TNBC 患者血清 miR-940 表达显著下调,miR-940 低表达的 TNBC 患者总体生存率较 miR-940 高表达的 TNBC 患者低,且该 miRNA 水平与淋巴结转移和 TNM 分期有关^[44]。同时,有研究者采用实时 PCR 技术检测血清中乳腺癌相关 miRNA 水平,发现 miR-122、miR-21、miR-155 在乳腺癌患者中表达明显增加,miR-126 明显降低,且 miR-122 可在一定程度上提示转移;相较于使用酶联免疫吸附法测定血清 CA15-3 和 CEA 有更高的灵敏度,且与临床分期及组织学分级有更显著的相关性^[45-46]。由此可见,循环中存在着提示 TNBC 转移的 miRNA,但其在临床应用中的价值还需要接受更大规模临床病例的验证。

4 小 结

TNBC 作为乳腺癌预后较差的一个类型,其缺乏特异性的靶向治疗药物且转移复发率高,导致患者病死率居高不下,因此备受关注。经过众多学者的不懈努力,发现 miRNA 不仅可作为 TNBC 分子特征,利于研究者对 TNBC 进行分型;另一方面 miRNA 更是

一种易于检测的分子标志物,可用于 TNBC 的病情监测或治疗指导。通过综述 miRNA 在 TNBC EMT 调控转移过程可看出,EMT 受到不同转录因子及信号通路的调控,而 miRNA 可通过多种途径参与其中,并且主要表现出抑制肿瘤的作用。

目前,许多 miRNA 被发现在肿瘤的体内或体外实验中发挥致癌或抑癌作用,但实际上其并没有发挥真正的诊断或临床治疗价值,并且在肿瘤转移过程中发挥作用的 miRNA 尚未被完全发现,但是理解并运用这些潜在的调控位点,寻找其上游或下游的作用基因,探讨其联合作用的临床价值,可以增强对肿瘤转移的认识,有利于找出早期提示肿瘤转移的标志物或控制肿瘤转移的有效途径。

作为检验工作者,无论是组织标志物(如尿激酶纤溶酶原激活剂、纤溶酶原激活剂抑制剂、组织蛋白酶 D)、遗传标志物(如 BRCA1、BRCA2、DNA 倍性)、血清标志物(如 CA-549、MCA、MUC-1)^[47],亦或是循环 miRNA,研究者期望能够通过改进实验方法,发现利于早期诊断乳腺癌或提示乳腺癌转移的高特异度、高灵敏度标志物。例如,LEE 等^[48]利用等离子体头部植绒金纳米柱的表面,增强拉曼散射传感器,定量、特异地检测乳腺癌外泌体 miRNA,得出一种高选择性、高灵敏度的检测外泌体 miRNA 的方法,对早期肿瘤诊断有重要意义,从而在肿瘤发生早期或肿瘤转移早期提示临床,达到改善患者预后的期望。

参考文献

- [1] ASIAF A, AHMAD S T, ARJUMAND W, et al. MicroRNAs in breast cancer: diagnostic and therapeutic potential [J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1699(21): 23-43.
- [2] PEROUL C M, SORLIE T, EISENL M B, et al. Molecular portraits of human breast tumors [J]. *Nature*, 2000, 406(6797): 747-757.
- [3] MALLA R R, KUMARI S, GAVARA M M, et al. A perspective on the diagnostics, prognostics, and therapeutics of microRNAs of triple-negative breast cancer [J]. *Biophys Rev*, 2019, 11(2): 227-234.
- [4] PIASECKA D, BRAUN M, KORDEK R, et al. MicroRNAs in regulation of triple-negative breast cancer progression [J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(8): 1401-1411.
- [5] BARTEL D P. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function [J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297.
- [6] HUTVAGNER G, MCLACHLAN J, PASQUINELLI A E, et al. A cellular function for the RNA-interference enzyme Dicer in the maturation of the let-7 small temporal RNA [J]. *Science*, 2001, 293(5531): 834-838.
- [7] LIN S, GREGORY R I, LIN S, et al. MicroRNA biogenesis pathways in cancer [J]. *Nat Rev Cancer*, 2015, 15(6): 321-333.
- [8] HAYES J, PERUZZI P P, LAWLER S. MicroRNAs in cancer: biomarkers, functions and therapy [J]. *Trends Mol Med*, 2014, 20(8): 460-469.
- [9] PLANTAMURA I, COSENTINO G, CATALDO A. MicroRNAs and DNA-damaging drugs in breast cancer: strength in numbers [J]. *Front Oncol*, 2018, 8(12): 352.
- [10] PEREZ-ANORVE I X, GONZALEZ-DE L R C, SOTO-REYES E, et al. New insights into radioresistance in breast cancer identify a dual function of miR-122 as a tumor suppressor and oncomiR [J]. *Mol Oncol*, 2019, 13(5): 1249-1267.
- [11] BASOVA P, PESTA M, SOCHOR M, et al. Prediction potential of serum miR-155 and miR-24 for relapsing early breast cancer [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(10): 2116-2120.
- [12] SON D, KIM Y, LIM S, et al. miR-374a-5p promotes tumor progression by targeting ARRB1 in triple negative breast cancer [J]. *Cancer Letters*, 2019, 454(4): 224-233.
- [13] WONG C K, GROMISCH C, OZTURK S, et al. MicroRNA-4417 is a tumor suppressor and prognostic biomarker for triple-negative breast cancer [J]. *Cancer Biol Ther*, 2019, 20(8): 1113-1120.
- [14] LIU X, WANG J, ZHANG G. miR-4458 regulates cell proliferation and apoptosis through targeting SOCS1 in triple-negative breast cancer [J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120(8): 12943-12948.
- [15] NGUYEN D X, BOS P D, MASSAGUE J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization [J]. *Nat Rev Cancer*, 2009, 9(4): 274-284.
- [16] ZEESHAN R, MUTAHIR Z. Cancer metastasis-tricks of the trade [J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2017, 17(3): 172-182.
- [17] CHU J, LI Y, FAN X, et al. MiR-4319 suppress the malignancy of triple-negative breast cancer by regulating self-renewal and tumorigenesis of stem cells [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(2): 593-604.
- [18] FRANK A C, EBERSBERGER S, FINK A F, et al. Apoptotic tumor cell-derived microRNA-375 uses CD36 to alter the tumor-associated macrophage phenotype [J]. *Nat Commun*, 2019, 10(1): 1135-1140.
- [19] HONG Z, HONG C, MA B, et al. MicroRNA126-3p inhibits the proliferation, migration, invasion, and angiogenesis of triple-negative breast cancer cells by targeting RGS3 [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42(4): 1569-1579.
- [20] XU Q, LIU L Z, YIN Y, et al. Regulatory circuit of PKM2/NF- κ B/miR-148a/152-modulated tumor angiogenesis and cancer progression [J]. *Oncogene*, 2015, 34(43): 5482-5493.
- [21] LIANG Z, BIAN X, SHIM H. Downregulation of microRNA-206 promotes invasion and angiogenesis of triple negative breast cancer [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2016, 477(3): 461-466.
- [22] SINGH S, CHAKRABARTI R. Consequences of EMT-driven changes in the immune microenvironment of breast cancer and therapeutic response of cancer cells [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5): 642-646.
- [23] LAMOUILLES, XU J, DERYNCK R. Molecular mechanisms of epithelial-mesenchymal transition [J]. *Nat Rev*

- Mol Cell Biol, 2014, 15(3):178-196.
- [24] MEKALA J R, NAUSHAD S M, PONNUSAMY L, et al. Epigenetic regulation of miR-200 as the potential strategy for the therapy against triple-negative breast cancer[J]. Gene, 2018, 641(6):248-258.
 - [25] RUPAIMOOLE R, SLACK F J. MicroRNA therapeutics: towards a new era for the management of cancer and other diseases[J]. Nat Rev Drug Discov, 2017, 16(3):203-222.
 - [26] PARK S M, GAUR A B, LENGUEL E, et al. The miR-200 family determines the epithelial phenotype of cancer cells by targeting the E-cadherin repressors ZEB1 and ZEB2[J]. Genes Dev, 2008, 22(7):894-907.
 - [27] KOPPAL M, LEE E S, HU G, et al. The miR-200 family inhibits epithelial-mesenchymal transition and cancer cell migration by direct targeting of E-cadherin transcriptional repressors ZEB1 and ZEB2[J]. J Biol Chem, 2008, 283(22):14910-14914.
 - [28] TSOUKO E, WANG J, FRIGO D E, et al. miR-200a inhibits migration of triple-negative breast cancer cells through direct repression of the EPHA2 oncogene[J]. Carcinogenesis, 2015, 36(9):1051-1060.
 - [29] RHODES L V, WARTIN E C, SEGAR H C, et al. Dual regulation by microRNA-200b-3p and microRNA-200b-5p in the inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition in triple-negative breast cancer[J]. Oncotarget, 2015, 6(18):16638-16652.
 - [30] CHEN J, CHEN Z, HUANG J, et al. Bioinformatics identification of dysregulated microRNAs in triple negative breast cancer based on microRNA expression profiling[J]. Oncol Lett, 2018, 15(3):3017-3023.
 - [31] DYKXHOORN D M, WU Y, XIE H, et al. miR-200 enhances mouse breast cancer cell colonization to form distant metastases[J]. PLoS One, 2009, 4(9):e7181.
 - [32] ZHENG F, LIAO Y J, CAI M Y, et al. The putative tumour suppressor microRNA-124 modulates hepatocellular carcinoma cell aggressiveness by repressing ROCK2 and EZH2[J]. Gut, 2012, 61(2):278-289.
 - [33] JI H, SANG M, LIU F, et al. miR-124 regulates EMT based on ZEB2 target to inhibit invasion and metastasis in triple-negative breast cancer[J]. Pathol Res Pract, 2019, 215(4):697-704.
 - [34] WANG S, HUANG J, LYU H, et al. Functional cooperation of miR-125a, miR-125b, and miR-205 in entinostat-induced downregulation of erbB2/erbB3 and apoptosis in breast cancer cells[J]. Cell Death Dis, 2013, 4(1):556.
 - [35] ZHANG Y, YAN L X, WU Q N, et al. miR-125b is methylated and functions as a tumor suppressor by regulating the ETS1 proto-oncogene in human invasive breast cancer[J]. Cancer Res, 2011, 71(7):3552-3562.
 - [36] NIE J, JIANG H C, ZHOU Y C, et al. MiR-125b regulates the proliferation and metastasis of triple negative breast cancer cells via the Wnt/ β -catenin pathway and EMT[J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2019, 83(6):1062-1071.
 - [37] WANG X, QIU H, TANG R, et al. miR-30a inhibits epithelial-mesenchymal transition and metastasis in triple-negative breast cancer by targeting ROR1[J]. Oncol Rep, 2018, 39(6):2635-2643.
 - [38] DI GENNARO A, DAMIANO V, BRISOTTO G, et al. A p53/miR-30a/ZEB2 axis controls triple negative breast cancer aggressiveness[J]. Cell Death Differ, 2018, 25(12):2165-2180.
 - [39] LV Z D, YANG D X, LIU X P, et al. MiR-212-5p Suppresses the epithelial-mesenchymal transition in triple-negative breast cancer by targeting Prrx2[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(5):1785-1795.
 - [40] KONG P, CHEN L, YU M, et al. miR-3178 inhibits cell proliferation and metastasis by targeting Notch1 in triple-negative breast cancer[J]. Cell Death & Disease, 2018, 9(11):1012-1059.
 - [41] GUO S J, ZENG H X, HUANG P, et al. MiR-508-3p inhibits cell invasion and epithelial-mesenchymal transition by targeting ZEB1 in triple-negative breast cancer[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2018, 22(19):6379-6385.
 - [42] BAHMANPOUR Z, SHEERVALILOU R, CHOUPANI J, et al. A new insight on serum microRNA expression as novel biomarkers in breast cancer patients[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(11):19199-19211.
 - [43] KLEIVI S K, BOTTAI G, NAUME B, et al. A serum microRNA signature predicts tumor relapse and survival in triple-negative breast cancer patients[J]. Clin Cancer Res, 2015, 21(5):1207-1214.
 - [44] LIU W, XU Y, GUAN H, et al. Clinical potential of miR-940 as a diagnostic and prognostic biomarker in breast cancer patients[J]. Cancer Biomark, 2018, 22(3):487-493.
 - [45] SWELLAM M, RAMADAN A, EL-HUSSIENY E A, et al. Clinical significance of blood-based miRNAs as diagnostic and prognostic nucleic acid markers in breast cancer; comparative to conventional tumor markers[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(8):12321-12330.
 - [46] SALEH A A, SOLIMAN S E, HABIB M S E, et al. Potential value of circulatory microRNA122 gene expression as a prognostic and metastatic prediction marker for breast cancer[J]. Mol Biol Rep, 2019, 46(3):2809-2818.
 - [47] DONEPUDI M S, KONDAPALLI K, AMOS S J, et al. Breast cancer statistics and markers[J]. J Cancer Res Ther, 2014, 10(3):506-511.
 - [48] LEE J U, KIM W H, LEE H S, et al. Quantitative and specific detection of exosomal miRNAs for accurate diagnosis of breast cancer using a surface-enhanced raman scattering sensor based on plasmonic head-flocked gold nanopillars[J]. Small, 2019, 15(17):e1804968.