

• 论 著 •

血清 miR-101-3p、GALNT1 与乳腺癌新辅助化疗疗效及预后的关系*

王万富,姚 亮,杨 君,苗永民
山西省肿瘤医院乳腺外科,山西太原 030000

摘 要:**目的** 探讨血清微小 RNA-101-3p(miR-101-3p)、多肽 N-乙酰半乳糖胺转移酶 1(GALNT1)与乳腺癌新辅助化疗(NAC)疗效及预后的关系。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2019 年 8 月在该院行 NAC 的 203 例乳腺癌患者作为乳腺癌组,根据 NAC 疗效分为无效组和有效组,根据 5 年生存情况分为死亡组和存活组。选取同期来院体检的 203 例健康女性作为对照组。检测并比较临床资料及血清 miR-101-3p、GALNT1 水平。通过在线数据库预测 miR-101-3p 与 GALNT1 的结合位点,采用 Pearson 相关法分析乳腺癌患者血清 miR-101-3p 与 GALNT1 的相关性。通过多因素非条件 Logistic 回归、Cox 回归分析血清 miR-101-3p、GALNT1 与乳腺癌患者 NAC 疗效及预后的关系,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-101-3p、GALNT1 对乳腺癌患者 NAC 治疗无效和死亡的预测价值。**结果** 与对照组比较,乳腺癌组血清 miR-101-3p 表达水平降低,GALNT1 水平升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。乳腺癌患者血清 miR-101-3p 与 GALNT1 呈负相关($P<0.05$)。Ki-67 高表达、术后腋窝淋巴结转移 ≥ 4 个和 GALNT1 高表达为乳腺癌患者 NAC 治疗无效的独立危险因素($P<0.05$),miR-101-3p 高表达为独立保护因素($P<0.05$)。TNM 分期Ⅲ期、术后腋窝淋巴结转移 ≥ 10 个和 GALNT1 高表达为乳腺癌患者 NAC 治疗无效的独立危险因素($P<0.05$),miR-101-3p 高表达为独立保护因素($P<0.05$)。血清 miR-101-3p、GALNT1 联合检测乳腺癌患者对 NAC 治疗无效、死亡的预测效能高于二者单独预测(均 $P<0.05$)。**结论** 乳腺癌患者血清 miR-101-3p 低表达,GALNT1 高表达,与 NAC 疗效及预后密切相关,二者联合对与 NAC 疗效及预后均具有较高的预测价值。

关键词:乳腺癌; 微小 RNA-101-3p; 多肽 N-乙酰半乳糖胺转移酶 1; 新辅助化疗; 预后
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2025.22.001 **中图法分类号:**R446.1;R737.9
文章编号:1673-4130(2025)22-2689-09 **文献标志码:**A

Relationship between serum miR-101-3p,GALNT1 and the efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer*

WANG Wanfu,YAO Liang,YANG Jun,MIAO Yongmin

Department of Breast Surgery,Shanxi Cancer Hospital,Taiyuan,Shanxi 030000,China

Abstract: Objective To investigate the relationship between serum microRNA-101-3p (miR-101-3p), polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 1 (GALNT1) and the efficacy and prognosis of neoadjuvant chemotherapy (NAC) in breast cancer. **Methods** A total of 203 breast cancer patients who underwent NAC in this hospital from January 2017 to August 2019 were selected as breast cancer group. They were divided into the ineffective group and the effective group according to the therapeutic effect of NAC, and divided into the death group and the survival group according to the 5-year survival situation. Additionally, 203 healthy women who underwent routine physical examination during the same period were selected as the control group. The clinical data and the levels of serum miR-101-3p and GALNT1 were detected and compared. The binding sites of miR-101-3p and GALNT1 were predicted through the online database. Pearson correlation analysis was performed to assess the correlation between serum miR-101-3p and GALNT1 expression in breast cancer patients. The relationship between serum miR-101-3p, GALNT1 and the efficacy and prognosis of NAC in breast cancer patients were analyzed by multivariate unconditional Logistic regression and Cox regression. The predictive value of serum miR-101-3p and GALNT1 for the ineffectiveness and mortality of NAC treatment in breast cancer patients were analyzed by receiver operating characteristic (ROC) curve. **Results** Compared with the control group, the expression level of serum miR-101-3p in the breast cancer group decreased, and the

* 基金项目:山西省卫生健康委科研课题(2021079)。
作者简介:王万富,男,主治医师,主要从事乳腺肿瘤方向临床研究。

level of GALNT1 increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Serum miR-101-3p in patients with breast cancer was negatively correlated with GALNT1 ($P < 0.05$). High expression of Ki-67, ≥ 4 axillary lymph node metastases after surgery and high expression of GALNT1 were independent risk factors for ineffective NAC treatment in breast cancer patients ($P < 0.05$), and high expression of miR-101-3p was an independent protective factor ($P < 0.05$). TNM stage III, postoperative axillary lymph node metastasis ≥ 10 , and high expression of GALNT1 were independent risk factors for ineffective NAC treatment in breast cancer patients ($P < 0.05$), while high expression of miR-101-3p was an independent protective factor ($P < 0.05$). The predictive efficacy of combined detection of serum miR-101-3p and GALNT1 for ineffective NAC treatment and death in breast cancer patients was higher than that predicted by either of them alone (both $P < 0.05$). **Conclusion** Low serum miR-101-3p and high GALNT1 expression in breast cancer patients are closely related to NAC efficacy and prognosis. The combination of the two has a high predictive value for both the efficacy and prognosis of NAC.

Key words: breast cancer; microRNA-101-3p; polypeptide N-acetylgalactosaminyltransferase 1; neo-adjuvant chemotherapy; prognosis

女性乳腺癌是最常见的妇科恶性肿瘤之一,据统计,全球每年新发 2 308 897 例,死亡 665 684 例^[1-2]。近年来,随着乳腺癌筛查的开展,每年仅 5%~10% 的新发病例处于晚期。新辅助化疗(NAC)是针对初治未发生远处转移的癌症系统性治疗的重要组成部分,及时评估 NAC 疗效和预后对优化乳腺癌患者后续治疗和改善长期生存率至关重要^[3-4]。微小 RNA(miRNA)-101-3p 是一种保守 miRNA,能靶向调控多种靶基因来参与肝细胞癌、宫颈癌等恶性肿瘤过程^[5-6]。多肽 N-乙酰半乳糖胺转移酶 1(GALNT1)是一种糖基化转移酶,能通过调控糖基化修饰参与肝细胞癌、肺癌等恶性肿瘤过程^[7-8]。但关于二者对乳腺癌患者的临床价值鲜见报道。本研究通过检测乳腺癌患者血清 miR-101-3p、GALNT1,探讨二者与 NAC 疗效及预后的关系,以期改善乳腺癌患者预后提供指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 8 月在该院行 NAC 的乳腺癌患者 203 例作为乳腺癌组,年龄 24~75 岁,平均(49.08±9.50)岁;病理类型:浸润性导管癌 182 例、浸润性小叶癌 3 例、混合 1 例,浸润性癌 17 例;TNM 分期^[7]: I 期 6 例、II 期 140 例、III 期 57 例;NAC 方案:TAC(多柔比星+紫杉醇)15 例、AC-T(阿霉素类+环磷酰胺)136 例、AC-TH(表柔比星+环磷酰胺序贯紫杉醇及曲妥珠单抗)25 例、TCbH(多西他赛+卡铂+曲妥珠单抗)9 例、TA(紫杉醇+表阿霉素)6 例、TC(紫杉醇+卡铂)2 例、其他 10 例。纳入标准:(1)临床资料完整;(2)年龄>18 岁;(3)初诊为乳腺癌,且 TNM 分期为 I~III 期;(4)具备 NAC 适应证并行 NAC 治疗;(5)单侧患病;(6)经活检证实为乳腺浸润性癌。排除标准:(1)不能进行随访;(2)伴有远处转移;(3)妊娠及哺乳期女性;(4)伴有急性慢性感染;(5)复发性乳腺癌或合并其他恶性肿瘤;(6)合并严重心肝肾等重要脏器损害;(7)入院前已进行抗肿瘤治疗;(8)新辅助化疗疗程<4 周

期。按照 1:1 比例选取同期来院体检的健康女性 203 例作为对照组,年龄 22~75 岁,平均(48.57±8.63)岁。两组年龄差异无统计学意义($P > 0.05$),有可比性。本研究经山西省肿瘤医院伦理委员会批准(审批号:伦审 2024-108),所有参与者或家属自愿签署知情同意书。

1.2 仪器与试剂 总 RNA 提取试剂盒购自沈阳万类生物科技有限公司(货号:WLA088a),miRNA cDNA 第一链合成试剂购自上海钰博生物科技有限公司(货号:YB130911-25),PCR 扩增仪购自美国应用生物系统公司(型号:9700),荧光定量 PCR(RT-qPCR)试剂盒购自广州市锐博生物科技有限公司(货号:C10211-1)。

1.3 方法

1.3.1 血清 miR-101-3p、GALNT1 检测 采集乳腺癌患者 NAC 前和健康女性体检时 4 mL 空腹静脉血,3 000 r/min 离心(离心半径 8 cm)10 min,取上层血清保存于一 80 ℃ 冰箱中待检。取适量血清加入总 RNA 提取试剂提取总 RNA,转录合成 cDNA,使用 PCR 扩增仪进行扩增,2^{-ΔΔCt} 法计算血清 miR-101-3p 相对表达水平。反应体系:2×SYBR Green Mix 10 μL、RT Product 2 μL、上下游引物各 0.8 μL、cDNA 模板 1 μL、ddH₂O 补充至 20 μL。反应程序:95 ℃ 10 min 1 次,95 ℃ 2 s、60 ℃ 2 s、70 ℃ 10 s 共循环 40 次。miR-101-3p 正向引物为 5'-GGCTGAACCTTTGTGGTAGCTG-3',反向引物为 5'-CAGTGCTGTCTTCCTAAGTTGC-3';内参 U6 正向引物 5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向引物 5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。另取适量血清,采用酶联免疫吸附试验检测 GALNT1 水平。

1.3.2 资料收集 收集乳腺癌患者临床资料,包含年龄、患侧、绝经、病理类型、T 分期、N 分期、TNM 分期、雌孕激素受体阳性、人表皮生长因子受体 2(HER-2)阳性、Luminal A 型、Luminal B 型、HER-2 过表达

型、三阴型、Ki-67、淋巴结活检结果、NAC 方案、初始化疗疗程数、乳房手术方式、腋窝淋巴结手术方式、术后腋窝淋巴结转移数、乳房病理学完全缓解(乳腺原发灶无浸润性癌且区域淋巴结阴性)、术后化疗、术后放疗、术后内分泌治疗。

1.3.3 结合位点预测 通过 TargetScan 数据库、StarBase 数据库、miRWalk 数据库等在线数据库预测 miR-101-3p 与 GALNT1 的结合位点。

1.3.4 NAC 疗效和预后评估 乳腺癌患者 NAC 后参考《乳腺癌新辅助化疗后的病理诊断专家共识(2020 版)》^[9] 推荐的 Miller-Payne 系统评估疗效。1 级:浸润癌细胞无改变或仅个别癌细胞发生改变,总体癌细胞数量未减少;2 级:浸润癌细胞轻度减少,但总数量仍高,癌细胞减少<30%;3 级:浸润癌细胞减少 30%~90%;4 级:浸润癌细胞减少>90%;5 级:原肿瘤床部位无浸润癌细胞,但可存在导管原位癌。参考文献[10]将 1~2 级定义为无效,3~5 级定义为有效,据此将乳腺癌患者分为无效组(58 例)和有效组(145 例)。乳腺癌患者 NAC 结束 4 周后根据患者病情及个人意愿接受手术,术后再根据 TNM 分期、治疗反应、分子分型等综合情况选择后续治疗决策。从术后第 1 天通过电话或门诊对乳腺癌患者随访 5 年,每 6 个月 1 次,截至患者死亡或 2024 年 9 月。根据随访期间的预后情况将患者分为死亡组(29 例)和存活组(174 例)。

1.4 统计学处理 采用 SPSS28.0 软件进行数据分析。年龄、miR-101-3p、GALNT1 等计量资料均为正态分布,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料以频数或百分率表示,行 χ^2 检验。采用 Pearson 相关法分析乳腺癌患者血清 miR-101-3p 与 GALNT1 的相关性,多因素非条件 Logistic 回归分析血清 miR-101-3p、GALNT1 与乳腺癌患者 NAC 疗效的关系,多因素非条件 Cox 回归分析血清 miR-101-3p、GALNT1 与乳腺癌患者 NAC 预后的关系,受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 miR-101-3p、GALNT1 对乳腺癌患者 NAC 治疗无效及死亡的预测价值。检验水准 $\alpha = 0.05$,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 乳腺癌组与对照组血清 miR-101-3p、GALNT1

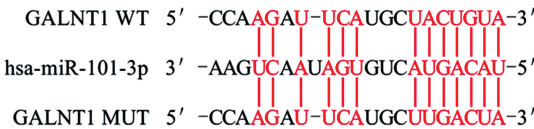
比较 与对照组比较,乳腺癌组血清 miR-101-3p 降低,GALNT1 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 乳腺癌患者血清 miR-101-3p 与 GALNT1 水平的相关性 在线数据库预测发现,miR-101-3p 与 GALNT1 的 3'-非翻译端存在结合位点,见图 1。Pearson 相关结果显示,乳腺癌患者血清 miR-101-3p 与 GALNT1 呈负相关($r = -0.732, P < 0.001$),见图 2。

2.3 不同 NAC 疗效乳腺癌患者临床资料和血清 miR-101-3p、GALNT1 水平比较 203 例乳腺癌患者 NAC 治疗有效率为 71.43%(145/203)。与有效组比较,无效组 Ki-67、术后腋窝淋巴结转移数增加,miR-101-3p 降低,GALNT1 升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 乳腺癌组与对照组血清 miR-101-3p、GALNT1 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-101-3p	GALNT1(ng/mL)
乳腺癌组	203	0.75±0.12	5.87±0.93
对照组	203	1.31±0.27	4.03±0.63
<i>t</i>		-27.190	23.412
<i>P</i>		<0.001	<0.001



注:WT 为野生型,MUT 为突变型。

图 1 miR-101-3p 与 GALNT1 的结合位点图

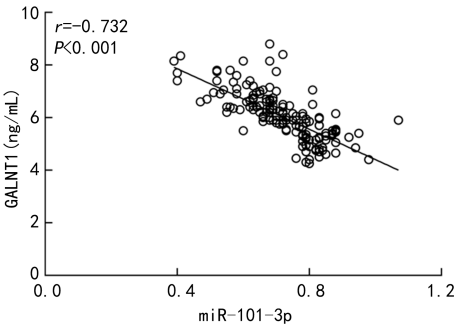


图 2 乳腺癌患者血清 miR-101-3p 与 GALNT1 的线性相关散点图

表 2 不同 NAC 疗效乳腺癌患者临床资料和血清 miR-101-3p、GALNT1 比较($\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$)

项目	无效组(<i>n</i> = 58)	有效组(<i>n</i> = 145)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	50.62±9.99	48.47±9.25	1.462	0.145
患侧			0.648	0.421
左侧	29(50.00)	76(52.41)		
右侧	29(50.00)	69(47.59)		
绝经	30(51.72)	65(44.83)	0.791	0.374
病理类型			4.103	0.251

续表 2 不同 NAC 疗效乳腺癌患者临床资料和血清 miR-101-3p、GALNT1 比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]				
项目	无效组($n=58$)	有效组($n=145$)	t/χ^2	P
浸润性导管癌	51(87.93)	131(90.34)		
浸润性小叶癌	0(0.00)	3(2.07)		
混合	1(1.72)	0(0.00)		
浸润性癌	6(10.34)	11(7.59)		
TNM 分期			0.704	0.703
I 期	1(1.72)	5(3.45)		
II 期	39(67.24)	101(69.66)		
III 期	18(31.03)	39(26.90)		
雌孕激素受体阳性	41(70.69)	95(65.52)	0.501	0.479
HER-2 阳性	41(70.69)	90(62.07)	1.345	0.246
Luminal A 型	6(10.34)	6(4.14)	1.862	0.172
Luminal B 型	35(60.34)	89(61.38)	0.019	0.891
HER-2 过表达型	6(10.34)	24(16.55)	1.267	0.260
三阴型	11(18.97)	26(17.93)	0.030	0.863
Ki-67(%)	50.75±23.82	39.93±17.04	3.149	0.002
淋巴结活检			1.725	0.422
未活检	9(15.52)	17(11.72)		
阳性	3(5.17)	15(10.34)		
阴性	46(79.31)	113(77.93)		
NAC 方案			6.411	0.379
TAC	2(3.45)	13(8.97)		
AC-T	44(75.86)	92(63.45)		
AC-TH	5(8.62)	20(13.79)		
TCbH	1(1.72)	8(5.52)		
TA	2(3.45)	4(2.76)		
TC	0(0.00)	2(1.38)		
其他	4(6.90)	6(4.14)		
初始化疗疗程数			1.507	0.471
4~6 个	4(6.90)	7(4.83)		
7~8 个	8(13.79)	30(20.69)		
≥9 个	46(79.31)	108(74.48)		
乳房手术方式			1.128	0.569
保乳	3(5.17)	14(9.66)		
全切	53(91.38)	127(87.59)		
假体	2(3.45)	4(2.76)		
腋窝淋巴结手术方式			0.616	0.735
单纯前哨淋巴结活检术	6(10.34)	21(14.48)		
前哨淋巴结活检+补充性腋窝淋巴结清扫术	3(5.17)	7(4.83)		
腋窝淋巴结清扫术	49(84.48)	117(80.69)		
术后腋窝淋巴结转移数			24.477	<0.001
无转移	10(17.24)	65(44.83)		
1~3 个	20(34.48)	55(37.93)		
4~9 个	19(32.76)	19(13.10)		

续表 2 不同 NAC 疗效乳腺癌患者临床资料和血清 miR-101-3p、GALNT1 比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	无效组($n=58$)	有效组($n=145$)	t/χ^2	P
≥ 10 个	9(15.52)	6(4.14)		
miR-101-3p	0.62 $\pm$ 0.12	0.76 $\pm$ 0.09	-6.893	<0.001
GALNT1(ng/mL)	6.85 $\pm$ 0.94	5.82 $\pm$ 0.75	6.392	<0.001

2.4 血清 miR-101-3p、GALNT1 与乳腺癌患者 NAC 疗效的多因素非条件 Logistic 回归分析 以 Ki-67、术后腋窝淋巴结转移数(无转移/1~3 个/4~9 个/ ≥ 10 个 = 0/1/2/3)、miR-101-3p(原值录入)、GALNT1(原值录入)为自变量,乳腺癌患者 NAC 疗效(无效/有效=1/0)为因变量进行多因素非条件 Logistic 回归,结果显示,Ki-67 高表达、术后腋窝淋巴结转移 ≥ 4 个和 GALNT1 高表达为乳腺癌患者 NAC

治疗无效的独立危险因素,miR-101-3p 高表达为独立保护因素($P<0.05$)。见表 3。

2.5 不同预后乳腺癌患者临床资料和血清 miR-101-3p、GALNT1 比较 随访 5 年,203 例乳腺癌患者生存率为 85.71%(174/203)。与存活组比较,死亡组 TNM 分期、术后腋窝淋巴结转移数增加,miR-101-3p 降低,GALNT1 升高($P<0.05$)。见表 4。

表 3 血清 miR-101-3p、GALNT1 与乳腺癌患者 NAC 疗效的多因素非条件 Logistic 回归分析

变量	β	SE	$Wald\chi^2$	P	OR	95% CI
Ki-67 高表达	0.022	0.010	5.122	0.024	1.023	1.003~1.043
术后腋窝淋巴结转移数(参照:无转移)						
1~3 个	0.785	0.542	2.097	0.148	2.191	0.758~6.337
4~9 个	1.859	0.633	8.622	0.003	6.420	1.856~22.208
≥ 10 个	1.772	0.854	4.304	0.038	5.558	1.103~31.398
miR-101-3p 高表达	-1.064	0.217	24.060	<0.001	0.345	0.226~0.528
GALNT1 高表达	1.422	0.300	22.494	<0.001	4.146	2.304~7.463
常量	-2.686	2.244	1.433	0.231	0.068	—

注:—表示无数据。

表 4 不同预后乳腺癌患者临床资料和血清 miR-101-3p、GALNT1 比较[$\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	死亡组($n=29$)	存活组($n=174$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	51.66 $\pm$ 9.58	48.66 $\pm$ 9.44	1.581	0.116
患侧			0.161	0.688
左侧	16(55.17)	89(51.15)		
右侧	13(44.83)	85(48.85)		
绝经	16(55.17)	79(45.40)	0.953	0.329
病理类型			1.144	0.767
浸润性导管癌	26(89.66)	156(89.66)		
浸润性小叶癌	1(3.45)	2(1.15)		
混合	0(0.00)	1(0.57)		
浸润性癌	2(6.90)	15(8.62)		
TNM 分期			12.606	0.002
I 期	1(3.45)	5(2.87)		
II 期	12(41.38)	128(73.56)		
III 期	16(55.17)	41(23.56)		
雌孕激素受体阳性	15(51.72)	121(69.54)	3.568	0.059
HER-2 阳性	17(58.62)	114(65.52)	0.517	0.472
Luminal A 型	2(6.90)	10(5.75)	0.059	0.808

续表 4 不同预后乳腺癌患者临床资料和血清 miR-101-3p、GALNT1 比较 $[\bar{x}\pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	死亡组($n=29$)	存活组($n=174$)	t/χ^2	P
Luminal B 型	13(44. 83)	111(63. 79)	3. 761	0. 052
HER-2 过表达型	4(13. 79)	26(14. 94)	0. 000	1. 000
三阴型	7(24. 14)	23(13. 22)	1. 566	0. 211
Ki-67(%)	49. 01±22. 53	42. 03±19. 17	1. 769	0. 078
淋巴结活检结果			1. 231	0. 540
未活检	4(13. 79)	22(12. 64)		
阳性	1(3. 45)	17(9. 77)		
阴性	24(82. 76)	135(77. 59)		
NAC 方案			2. 646	0. 852
TAC	2(6. 90)	13(7. 47)		
AC-T	18(62. 07)	118(67. 82)		
AC-TH	4(13. 79)	21(12. 07)		
TCbH	1(3. 45)	8(4. 60)		
TA	1(3. 45)	5(2. 87)		
TC	1(3. 45)	1(0. 57)		
其他	2(6. 90)	8(4. 60)		
初始化疗疗程数			0. 260	0. 878
4~6 个	2(6. 90)	9(5. 17)		
7~8 个	6(20. 69)	32(18. 39)		
≥9 个	21(72. 41)	133(76. 44)		
乳房手术方式			1. 889	0. 389
保乳	2(6. 90)	15(8. 62)		
全切	25(86. 21)	155(89. 08)		
假体	2(6. 90)	4(2. 30)		
腋窝淋巴结手术方式			1. 450	0. 484
单纯前哨淋巴结活检术	2(6. 90)	25(14. 37)		
前哨淋巴结活检+补充性腋窝淋巴结清扫术	1(3. 45)	9(5. 17)		
腋窝淋巴结清扫术	26(89. 66)	140(80. 46)		
术后腋窝淋巴结转移数			12. 687	0. 005
无转移	6(20. 69)	70(40. 23)		
1~3 个	8(27. 59)	67(38. 51)		
4~9 个	10(34. 48)	27(15. 52)		
≥10 个	5(17. 24)	10(5. 75)		
乳房病理学完全缓解	3(10. 34)	33(18. 97)	1. 266	0. 260
术后化疗	8(27. 59)	39(22. 41)	0. 374	0. 541
术后放疗	26(89. 66)	154(88. 51)	0. 000	1. 000
术后内分泌治疗	19(65. 52)	118(67. 82)	0. 060	0. 807
miR-101-3p	0. 63±0. 13	0. 76±0. 11	-6. 102	<0. 001
GALNT1(ng/mL)	6. 78±1. 02	5. 72±0. 83	5. 267	<0. 001

2.6 血清 miR-101-3p、GALNT1 与乳腺癌患者 NAC 预后的多因素非条件 Cox 回归分析 以 TNM 分期(Ⅰ期/Ⅱ期/Ⅲ期=1/2/3)、术后腋窝淋巴结转移数(无转移/1~3 个/4~9 个/≥10 个=0/1/2/3)、

miR-101-3p(原值录入)、GALNT1(原值录入)为自变量,乳腺癌患者 NAC 预后(死亡/存活=1/0)为因变量进行多因素非条件 Cox 回归。结果显示:TNM 分期Ⅲ期、术后腋窝淋巴结转移≥10 个和 GALNT1 高

表达为乳腺癌患者 NAC 治疗无效的独立危险因素 ($P < 0.05$), miR-101-3p 高表达为独立保护因素 ($P < 0.05$)。见表 5。

2.7 血清 miR-101-3p、GALNT1 对乳腺癌患者 NAC 治疗无效和死亡的预测价值 ROC 曲线显示, 血清 miR-101-3p、GALNT1 联合预测乳腺癌患者 NAC 治疗无效的曲线下面积 (AUC) 为 0.883, 大于

血清 miR-101-3p、GALNT1 单独预测的 0.811、0.789 ($Z = 2.711, 3.543, P = 0.007, P < 0.001$); 血清 miR-101-3p、GALNT1 联合预测乳腺癌患者 NAC 死亡的 AUC 为 0.878, 大于血清 miR-101-3p、GALNT1 单独预测的 0.795、0.779 ($Z = 2.242, 2.520, P = 0.025, 0.012$), 见表 6、7 和图 3。

表 5 血清 miR-101-3p、GALNT1 与乳腺癌患者 NAC 预后的多因素非条件 Cox 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
TNM 分期(参照: I 期)						
II 期	0.519	0.282	3.381	0.066	1.680	0.966~2.919
III 期	1.268	0.482	6.905	0.009	3.552	1.380~9.143
术后腋窝淋巴结转移数(参照: 无转移)						
1~3 个	0.089	0.811	0.012	0.913	1.093	0.223~5.355
4~9 个	0.178	0.875	0.041	0.839	1.194	0.215~6.641
≥10 个	1.983	0.778	6.488	0.011	7.262	1.579~33.384
miR-101-3p 高表达	-1.373	0.323	18.099	<0.001	0.253	0.135~0.477
GALNT1 高表达	1.719	0.423	16.509	<0.001	5.577	2.434~12.778
常量	-4.156	4.835	0.739	0.390	0.016	—

注:—表示无数据。

表 6 血清 miR-101-3p、GALNT1 对乳腺癌患者 NAC 治疗无效和预后的预测价值

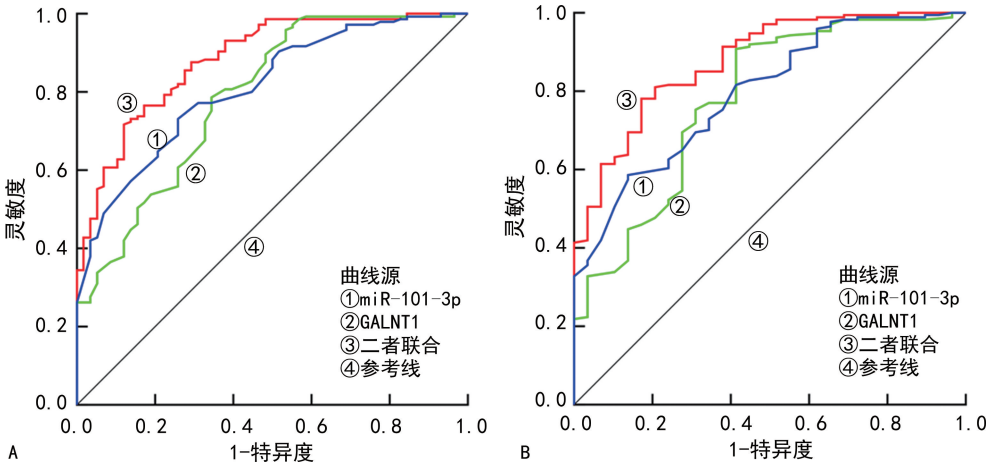
指标	AUC	95%CI	P	cut-off 值	灵敏度	特异度	Youden 指数
miR-101-3p	0.811	0.750~0.862	<0.001	0.72	0.741	0.731	0.472
GALNT1	0.789	0.726~0.843	<0.001	6.65 ng/mL	0.655	0.786	0.441
二者联合	0.883	0.831~0.924	<0.001	—	0.879	0.717	0.597

注:—表示无数据。

表 7 血清 miR-101-3p、GALNT1 对乳腺癌患者 NAC 死亡的预测价值

指标	AUC	95%CI	P	cut-off 值	灵敏度	特异度	Youden 指数
miR-101-3p	0.795	0.733~0.849	<0.001	0.76	0.862	0.586	0.448
GALNT1	0.779	0.715~0.834	<0.001	6.60 ng/mL	0.586	0.908	0.494
二者联合	0.878	0.825~0.920	<0.001	—	0.828	0.782	0.609

注:—表示无数据。



注: A 为预测乳腺癌患者 NAC 治疗无效的 ROC 曲线; B 为预测乳腺癌患者 NAC 死亡的 ROC 曲线。

图 3 血清 miR-101-3p、GALNT1 预测乳腺癌患者 NAC 治疗无效和死亡的 ROC 曲线

3 讨 论

乳腺癌 NAC 是指针对初治未发生远处转移的患者,在手术或放疗等局部治疗前进行全身系统性化疗,以缩小肿瘤体积和降低临床分期,从而使不可手术的患者重新获得手术机会或让不适合保乳手术者获得保乳机会,同时为药物敏感性评估提供直观的观察窗口,指导后续辅助治疗^[10-11]。近年来,随着 NAC 药物的不断更新和新的治疗理念的发展,其治疗模式已从传统的单一化疗逐步演变为针对不同分子亚型的多样化治疗策略,由于不同分子分型对药物的反应性和耐受性不同,导致 NAC 疗效存在较大个体差异^[12-13]。因此,及时预测乳腺癌 NAC 疗效及预后,对判断化疗药物敏感性、指导后续治疗和改善生存率具有重要意义。

乳腺癌的发生与发展是一个多因素、多基因、多步骤相互作用的复杂过程,miRNA 作为表观遗传调控因子,在乳腺癌的发生、进展、疗效及预后中发挥了重要作用^[14]。miR-101-3p 是一种定位于人染色体 1p31.3 区域的肿瘤抑制性 miRNA,其在多种肿瘤中表现出明显的抑癌功能。例如,miR-101-3p 通过靶向轴蛋白 1、酪蛋白激酶及糖原合酶激酶 3,抑制 Wnt 信号通路,从而降低食管鳞状细胞癌细胞的增殖与迁移^[15]。在非小细胞肺癌中,miR-101-3p 靶向调味增强子同源物 2 调控 DNA 损伤修复和自噬,从而提高放疗敏感性^[16]。此外,miR-101-3p 还通过靶向性别决定区 Y 盒转录因子 2(SOX2)和 Zic 家族成员 5(ZIC5),抑制鼻咽癌细胞的增殖及顺铂耐药性^[17]。这些研究表明,miR-101-3p 是一种重要的抑癌因子,且与放化疗敏感性密切相关。有研究显示,miR-101-3p 缺失可促进乳腺癌细胞对脑内皮的转移,但其与乳腺癌 NAC 疗效及预后的关系仍不清楚^[18]。本研究结果显示,乳腺癌患者血清 miR-101-3p 表达水平显著降低,表明血清 miR-101-3p 表达升高与 NAC 疗效及预后的改善密切相关。这与 FUSO 等^[19]的研究一致。相关机制可能为 miR-101-3p 通过靶向 Krüppel 样因子 6 和 CCAAT/增强子结合蛋白 α ,调控肿瘤相关巨噬细胞从促肿瘤的 M2 型向抗肿瘤的 M1 型转化,改善肿瘤微环境^[20]。M1 型巨噬细胞通过增强免疫清除、抑制肿瘤干细胞存活、减少血管生成等机制,有效抑制肿瘤细胞增殖、迁移及耐药性,促进 NAC 疗效的提升,并延长乳腺癌患者的生存期^[21]。

黏蛋白型 O-糖基化是蛋白质翻译后修饰中的一种重要类型,广泛参与肿瘤细胞的增殖、侵袭、迁移、免疫逃逸及化疗和放疗耐药等过程,因此成为潜在的治疗靶点^[22]。GALNT1 作为关键的糖基化酶,有研究表明,GALNT1 通过修饰 CD44 糖蛋白,激活 Wnt/ β -连环蛋白信号通路,促进胃癌细胞的增殖、迁移和侵

袭^[23]。此外,GALNT1 的敲除能够调节 Janus 激酶 2/信号转导和转录激活因子 3(JAK2/STAT3)信号通路,抑制急性髓系白血病细胞的生长^[24]。乳腺癌患者 GALNT1 显著提高,并与乳腺癌转移及异常黏蛋白型 O-糖基化密切相关^[25]。本研究结果表明,乳腺癌患者血清中 GALNT1 升高与 NAC 疗效降低和预后不良密切相关。OSHI 等^[26]研究也指出,乳腺癌组织中 GALNT1 高表达与上皮-间质转化、血管生成和更低生存率有关。

本研究通过在线数据库分析预测 miR-101-3p 与 GALNT1 之间可能存在结合位点,并发现乳腺癌患者血清 miR-101-3p 与 GALNT1 呈负相关。这一结果提示 miR-101-3p 可能通过靶向 GALNT1,调控其表达,从而影响乳腺癌患者的 NAC 疗效及预后。赵妍等^[27]研究进一步支持了这一假设。本研究通过 ROC 曲线分析发现,血清 miR-101-3p、GALNT1 的联合检测对乳腺癌患者 NAC 疗效及预后预测具有一定价值。血清 miR-101-3p 与 GALNT1 联合预测乳腺癌患者 NAC 治疗无效的 AUC 为 0.883,显著高于血清 miR-101-3p、GALNT1 单独预测的 0.811、0.789;同样,联合检测 miR-101-3p 与 GALNT1 对乳腺癌患者 NAC 死亡的预测 AUC 为 0.878,也高于单独的 0.795、0.779。这表明联合检测血清 miR-101-3p、GALNT1 在乳腺癌患者 NAC 疗效和预后预测方面均具有更强的预测价值。总之,本研究结果揭示了 miR-101-3p 与 GALNT1 的相关性,并发现二者联合检测在预测乳腺癌 NAC 疗效及预后方面的潜在应用价值,可为临床诊断和治疗提供新的思路。

综上所述,血清 miR-101-3p 低表达、GALNT1 高表达与乳腺癌患者 NAC 疗效及预后降低密切相关,二者联合预测 NAC 疗效及预后的价值较高。然而,本研究样本量有限,可能影响结论的广泛适用性和结果稳定性,未来研究可通过开展多中心进一步验证血清 miR-101-3p 和 GALNT1 的作用,并结合其他潜在分子标志物优化预测模型,提高临床应用价值。

参考文献

- [1] BRAY F, LAVERSANNE M, SUNG H, et al. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. CA Cancer J Clin, 2024, 74(3): 229-263.
- [2] SUN K, ZHANG B, LEI S, et al. Incidence, mortality, and disability-adjusted life years of female breast cancer in China, 2022[J]. Chin Med J, 2024, 137(20): 2429-2436.
- [3] BENITEZ FUENTES J D, MORGAN E, DE LUNA AGUILAR A, et al. Global stage distribution of breast cancer at diagnosis: a systematic review and meta-analysis[J]. JAMA Oncol, 2024, 10(1): 71-78.

- [4] 《中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(年版)》专家组. 中国乳腺癌新辅助治疗专家共识(2022 年版)[J]. 中国癌症杂志, 2022, 32(1): 80-89.
- [5] XU Y, LIU X, CAO J, et al. Rho GTPase-activating protein 1 promotes hepatocellular carcinoma progression via modulation by CircPIP5K1A/miR-101-3p [J]. Hepatol Res, 2024, 54(2): 174-188.
- [6] 吾米丹·阿不都热合曼, 曹玲玲, 欧阳云珊, 等. LncRNA NEAT1/miR-101-3p/RAC1 在宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭中的作用及机制研究[J]. 新疆医科大学学报, 2024, 47(7): 945-953.
- [7] LI S, QI Y, HUANG Y, et al. Exosome-derived SNHG16 sponging miR-4500 activates HUVEC angiogenesis by targeting GALNT1 via PI3K/Akt/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma[J]. J Physiol Biochem, 2021, 77(4): 667-682.
- [8] 陆松梅, 雷双奕, 李代蓉, 等. miR-433-3p 通过靶向下调 GALNT1 调控肺癌细胞的生物学行为[J]. 中国细胞生物学学报, 2021, 43(11): 2126-2133.
- [9] 乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识(2020 版)编写组. 乳腺癌新辅助治疗的病理诊断专家共识(2020 版)[J]. 中华病理学杂志, 2015, 44(4): 232-236.
- [10] AMIN M B, EDGE S B, GREENE F L, et al. AJCC cancer staging manual [M]. 8th ed. New York: Springer, 2017.
- [11] 李守超, 曹军英, 金壮, 等. 超声定量参数早期评估乳腺癌新辅助化疗效果的价值研究[J]. 医学影像学杂志, 2022, 32(9): 1525-1529.
- [12] 王海, 陈盛, 李俊杰, 等. 乳腺癌新辅助化疗的共识与争议[J]. 中华肿瘤杂志, 2021, 43(4): 504-509.
- [13] HOUVENAEGHEL G, DE NONNEVILLE A, COHEN M, et al. Neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: pathologic response rates but not tumor size, has an independent prognostic impact on survival[J]. Cancer Med, 2024, 13(3): e6930.
- [14] ZABLON F M, DESAI P, DELLINGER K, et al. Cellular and exosomal microRNAs: emerging clinical relevance as targets for breast cancer diagnosis and prognosis[J]. Adv Biol, 2024, 8(4): e2300532.
- [15] WANG J, ZHANG W, ZHANG R, et al. MiR-101-3p promotes tumor cell proliferation and migration via the Wnt signal pathway in MNNG-induced esophageal squamous cell carcinoma[J]. Toxics, 2024, 12(11): 824.
- [16] SUN H, ZHU R, GUO X, et al. Exosome miR-101-3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells promotes radiotherapy sensitivity in non-small cell lung cancer by regulating DNA damage repair and autophagy levels through EZH2 [J]. Pathol Res Pract, 2024, 256: 155271.
- [17] LI T, ZHANG G, LI W, et al. MicroRNA-101-3p inhibits nasopharyngeal carcinoma cell proliferation and cisplatin resistance through ZIC5 down-regulation by targeting SOX2 [J]. Biol Chem, 2023, 404(10): 961-975.
- [18] HARATI R, MOHAMMAD M G, TLILI A, et al. Loss of miR-101-3p promotes transmigration of metastatic breast cancer cells through the brain endothelium by inducing COX-2/MMP1 signaling [J]. Pharmaceuticals, 2020, 13(7): 144.
- [19] FUSO P, DI SALVATORE M, SANTONOCITO C, et al. Let-7a-5p, miR-100-5p, miR-101-3p, and miR-199a-3p hyperexpression as potential predictive biomarkers in early breast cancer patients [J]. J Pers Med, 2021, 11(8): 816.
- [20] ZHAO Y, YU Z, MA R, et al. lncRNA-Xist/miR-101-3p/KLF6/C/EBP α axis promotes TAM polarization to regulate cancer cell proliferation and migration [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2021, 23: 536-551.
- [21] SU P, LI O, KE K, et al. Targeting tumor-associated macrophages: critical players in tumor progression and therapeutic strategies (review) [J]. Int J Oncol, 2024, 64(6): 60.
- [22] SANJI A S, J M, GURAV M J, et al. Cancer snap-shots: biochemistry and glycopathology of O-glycans: a review [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 260: 129318.
- [23] ZHANG J, WANG H, WU J, et al. GALNT1 enhances malignant phenotype of gastric cancer via modulating CD44 glycosylation to activate the Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. Int J Biol Sci, 2022, 18(16): 6068-6083.
- [24] LI S, GAO R, HAN X, et al. MALAT1/miR-582-5p/GALNT1/MUC1 axis modulates progression of AML leukemia stem cells by regulating JAK2/STAT3 pathway [J]. Ann Hematol, 2024, 103(12): 5273-5283.
- [25] FANG R, XU F, SHI H, et al. LAMTOR5 raises abnormal initiation of O-glycosylation in breast cancer metastasis via modulating GALNT1 activity [J]. Oncogene, 2020, 39(11): 2290-2304.
- [26] OSHI M, ZIAZADEH D, WU R, et al. GALNT1 expression is associated with angiogenesis and is a prognostic biomarker for breast cancer in adolescents and young adults (AYA) [J]. Cancers, 2023, 15(13): 3489.
- [27] 赵妍, 吉柳, 孙成鹏, 等. miR-101-3p 通过靶向下调 GALNT1 逆转乳腺癌多西他赛耐药的分子机制 [J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(6): 726-733.

(收稿日期: 2025-03-02 修回日期: 2025-06-20)