

· 论 著 ·

超声弹性成像联合血清 miR-451a、miR-193b 对乳腺癌新辅助化疗疗效的评估价值*

徐 猛¹, 韩 鹏², 李 云³, 张 超⁴, 陈伟亮^{4△}

1. 河北省沧州中西医结合医院老干部体检中心, 河北沧州 061000; 2. 河北省沧州市妇幼保健院内科, 河北沧州 061000; 3. 河北省沧州中西医结合医院病理科, 河北沧州 061000; 4. 河北省沧州中西医结合医院乳腺中心, 河北沧州 061000

摘要:目的 探究超声弹性成像(UE)联合血清微小 RNA(miR)-451a、miR-193b 对乳腺癌新辅助化疗(NAC)疗效的评估价值。方法 选取河北省沧州中西医结合医院在 2020 年 6 月至 2023 年 6 月收治的 136 例行 NAC 的乳腺癌患者, 其中根据行 NAC 患者的缓解情况分为有效组(99 例)、无效组(37 例)。应用实时荧光定量 PCR(qPCR)测定血清 miR-451a、miR-193b 相对表达量; 采用 Spearman 法分析乳腺癌患者血清 miR-451a、miR-193b 水平与 UE 参数相关性; 应用多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者 NAC 疗效影响因素; 应用受试者工作特征(ROC)曲线评估 UE 与血清 miR-451a、miR-193b 联合对乳腺癌患者 NAC 疗效的价值; 决策曲线分析 UE 联合血清 miR-451a、miR-193b 预测乳腺癌患者 NAC 疗效的临床净收益。结果 无效组血清 miR-451a、miR-193b 水平低于有效组, 肿瘤与临近正常组织的弹性应变率比值(SR)、UE 水平高于有效组($P < 0.05$); 有效组与无效组肿瘤增殖细胞核抗原 67(Ki-67)水平变化值比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 血清 miR-451a、miR-193b 水平与 SR、UE 评分呈负相关(均 $P < 0.001$); Ki-67 表达、SR、UE 评分是影响乳腺癌患者 NAC 疗效的危险因素, miR-451a、miR-193b 是影响乳腺癌患者 NAC 疗效的保护因素($P < 0.05$); SR、UE、miR-451a、miR-193b 联合预测乳腺癌患者 NAC 治疗无效的曲线下面积(AUC)为 0.967, 优于单一指标($Z = 3.231, 3.823, 3.354, 3.596; P < 0.05$); UE 联合血清 miR-451a、miR-193b 预测乳腺癌患者 NAC 疗效具有良好的临床净获益, 且联合预测的临床净效益优于单独指标。结论 乳腺癌患者血清 miR-451a、miR-193b 水平下降, UE 联合血清 miR-451a、miR-193b 对乳腺癌患者 NAC 治疗疗效的评估价值和临床净效益高于单独指标, 具有一定临床价值。

关键词: 乳腺癌; 微小 RNA-451a; 微小 RNA-193b; 新辅助化疗; 超声弹性成像

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2026.08.007

中图法分类号: R737.9

文章编号: 1673-4130(2026)08-0932-06

文献标志码: A

Evaluation value of ultrasound elastography combined with serum miR-451a and miR-193b for efficacy of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer*

XU Meng¹, HAN Peng², LI Yun³, ZHANG Chao⁴, CHEN Weiliang^{4△}

1. Veteran Cadre Physical Examination Center, Hebei Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061000 China; 2. Department of Internal Medicine, Cangzhou Maternal and Child Health Hospital, Cangzhou, Hebei 061000 China; 3. Department of Pathology, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061000 China; 4. Breast Center, Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Cangzhou, Hebei 061000 China

Abstract: Objective To explore the value of ultrasonic elastography (UE) combined with serum microRNA(miR)-451a and miR-193b in evaluating efficacy of neoadjuvant chemotherapy (NAC) for breast cancer. **Methods** From June 2020 to June 2023, a total of 136 cases of breast cancer patients with NAC admitted in Hebei Cangzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine were enrolled in the study. Complying with the remission of patients with NAC, they were assigned into effective group (99 cases) and ineffective group (37 cases). Real-time fluorescence quantitative PCR (qPCR) was used to determine the rela-

* 基金项目: 河北省 2022 年度卫生健康委医学科学研究(20220682)。

作者简介: 徐猛, 男, 主治医师, 主要从事超声诊断方面的研究。△ 通信作者, E-mail: g23wtk@163.com。

tive expression levels of serum miR-411a and miR-193b. Spearman method was used to analyze the correlation between serum miR-451a, miR-193b and UE parameters in breast cancer patients. Multivariate Logistic regression was used to analyze the influencing factors of NAC efficacy in breast cancer patients. In addition, receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of UE combined with serum miR-451a and miR-193b in NAC treatment in breast cancer patients. Decision curve was used to analyze the net clinical benefit of UE combined with serum miR-451a, miR-193b in predicting NAC efficacy in breast cancer patients. **Results** The ineffective group had lower serum miR-411a and miR-193b levels, and higher ratio of elastic strain rate (SR) between the tumor and adjacent normal tissue and UE score than effective group ($P < 0.05$). The difference in tumor proliferating cell nuclear antigen 67 (Ki-67) expression between the effective group and the ineffective group was statistically prominent ($P < 0.05$). Serum miR-411a and miR-193b were negatively correlated with SR and UE score (both $P < 0.001$). Ki-67 expression, SR, and UE score were risk factors and miR-451a and miR-193b were protective factors affecting the efficacy of NAC in breast cancer patients ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combination of SR, UE score, miR-451a, and miR-193b for predicting NAC treatment inefficacy in breast cancer patients was 0.967, which was superior to that of a single metric ($Z = 3.231, 3.823, 3.354, 3.596, P < 0.05$). UE combined with serum miR-451a and miR-193b for predicting NAC efficacy in breast cancer patients had a favourable net clinical benefit, and the combined prediction was superior to the separate metrics. **Conclusion** Serum miR-451a and miR-193b levels were decreased in breast cancer patients, and the assessment value and net clinical benefit of UE combined with serum miR-451a and miR-193b on the therapeutic efficacy of NAC treatment in breast cancer patients are higher than those of the individual indicators, which has some clinical value.

Key words: breast cancer; microRNA-411a; microRNA-193b; neoadjuvant chemotherapy; ultrasonic elastography

乳腺癌作为全球发病率最高的恶性肿瘤,近年来呈高发态势^[1]。新辅助化疗(NAC)是指在手术前进行全身药物治疗,获取患者肿瘤药敏信息,降低肿瘤分期,NAC是乳腺癌患者综合治疗的重要手段^[2]。但由于存在个体差异性,部分患者对NAC治疗不敏感,致使肿瘤发生进展。故及时预测乳腺癌患者NAC治疗疗效,制订个性化综合治疗方案,对改善患者预后至关重要。目前,影像学联合评估NAC疗效是最新临床研究热点。核磁共振成像具有软组织分辨率高,且多参数、多方位及功能成像等优势,是评估乳腺癌NAC疗效常用的影像学检查方法之一,然而其也存在一定的局限性,包括易产生伪影、受呼吸运动干扰等^[3]。而超声弹性成像(UE)技术可清晰显示乳腺癌患者NAC前后肿瘤微血供、硬度变化,能更准确、敏感地评估NAC疗效。当然,UE虽一致性较好,但也受位置、肿瘤最大径限制^[4]。

微小RNA(miR)作为保守的非编码小RNA,参与调节细胞多种生理功能,其异常表达可导致肿瘤发生、发展。研究显示识别潜在的miRNA生物标志物,有助于评估乳腺癌患者预后^[5]。miR-451a、miR-193b均是抑癌基因,通过靶向下游mRNA抑制肿瘤相关基因表达,是乳腺癌治疗、预后的生物标志物^[6-7]。尽管血清miR-451a、miR-193b与乳腺癌早期诊断、预后有关,但UE联合血清miR-451a、miR-193b对乳腺癌NAC疗效的评估价值尚不明确。鉴于此,本研究通过测定血清miR-451a、miR-193b水平,探讨UE联合

二者对乳腺癌NAC疗效的评估价值,以期为临床提供理论指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取河北省沧州中西医结合医院(以下简称本院)在2020年6月至2023年6月收治的136例行NAC的乳腺癌患者。纳入标准:(1)符合乳腺癌相关诊断标准^[8];(2)原发性乳腺癌且均为女性;(3)经病理学穿刺活检确诊乳腺癌分期为I~III期;(4)符合NAC适应证并行NAC;(5)NAC治疗前后均行UE检查;(6)NAC治疗结束1~2周后进行手术。排除标准:(1)双侧乳腺癌者;(2)合并宫颈癌、弥漫大B细胞淋巴瘤等其他恶性肿瘤者;(3)合并慢性炎症性疾病者;(4)伴精神类疾病,具有认知障碍者;(5)确诊时存在远处转移患者;(6)入组后中途退出者。患者及家属均知情同意加入本研究。本研究经本院伦理委员会批准[批号:CZX20200548(申)]。

1.2 方法

1.2.1 临床病理资料收集 经本院病历系统查阅并收集患者临床资料,包括年龄、月经状态、临床分期、人表皮生长因子2(HER2)表达、NAC方案、乳房手术方式、肿瘤最大径。病理资料包括雌激素受体(ER)状态、孕激素受体(PR)状态、HER2状态、肿瘤增殖细胞核抗原67(Ki-67)状态、分子分型^[8](Luminal A型、Luminal B型、ERBB2+型、三阴型)。其中采用免疫组化法检测乳腺癌组织的ER、PR、HER2、Ki-67^[9-10]。

1.2.2 血清 miR-451a、miR-193b 水平测定 患者于入院次日清晨以空腹状态抽取 5 mL 静脉血，离心半径为 8 cm，2 500 r/min 离心 20 min，吸取上层血清置无 RNA 酶试管内，-70 °C 保存待检。采用 miRNA 分离试剂盒(货号：AM1561，赛默飞世尔科技公司)提取血清样本的总 RNA，利用反转录试剂盒(货号：HY-K0512，美国 MCE 公司)将 A₂₆₀/A₂₈₀ 在 1.8~2.0 的样本进行逆转录，得到 cDNA。最后通过实时荧光定量 PCR(qPCR)反应试剂盒(货号：AG11733，湖南艾科瑞生物工程有限公司)定量测定血清 miR-451a、miR-193b 水平。引物序列：miR-451a 正向 5'-AAACCGT-TACCATTACTGAG-3'；反向 5'-CTCAACTGGTGTCTGGAGTCGG-3'。miR-193b 正向 5'-GCT AGGGGCTTACGGC CTGCGC-3'；反向 5'-GCTCGGGCTGCGGCGCTGCTC-3'。内参 U6 正向 5'-GCTGGACT CTAGGGTGCAAG-3'；反向：5'-GAGCATACCAGGTGGTAGTAG-3'。反应程序：95 °C 30 s，95 °C 5 s，55 °C 30 s，72 °C 30 s，共 40 个循环；扩增体系：2 × SYBR® Green Pro Taq HS PremiX(Blue) 10 μL，40 × Dilution Buffer (Yellow) 0.5 μL，上、下游引物各 0.4 μL，cDNA 1 μL，无 RNase 水补充至 20 μL。以相对 Ct 值法 2^{-ΔΔCt} 计算血清 miR-451a、miR-193b 相对表达量。

1.2.3 UE 检查 采用彩色超声诊断仪(型号：Aplio 500，日本东芝公司)，频率为 4~18 MHz 线阵探头，均由工作年限 ≥ 5 年的 UE 诊断医生操作，并指导患者行仰卧位，双臂上举，充分暴露腋窝、胸部，行常规乳腺超声检查，记录病灶最大径。待图像稳定后，切换 UE 模式，以肿瘤位置为中心选择合适的取样框(感兴趣区)，放置探头于病变部位并给予合适压力，稳定后保存弹性切面图像。手动圈定成像上的对照区域与感兴趣区，深度、面积尽量一致，采用仪器自带软件计算肿瘤与临近正常组织的弹性应变率比值(SR)。依据 Choi JJ 四级弹性评分法^[11]，评估 UE 评分。每个病灶重复 3 次，结果取平均值。

1.2.4 NAC 治疗及疗效评估 Luminal A 型、Luminal B 型、三阴性 NAC 治疗方案：多西他赛(75 mg/m²) + 吡柔比星(50 mg/m²) + 环磷酰胺(600 mg/m²)。ERBB2 + 型 NAC 治疗方案：曲妥珠单抗(首次 80 mg/kg，之后 60 mg/kg d0) + 帕妥珠单抗(首次 840 mg/kg，之后 420 mg/kg d0) + 多西他赛(75 mg/kg) + 卡铂(AUC 5 d1)。每 3 周一次，共化疗 4 个周期，每期 21 d UE 检查采用改良 5 分评分法，(1)NAC 有效：UE 评分 1~3 分；(2)NAC 无效：UE 评分 4~5 分。

病理学评价：以乳腺彩超测量的乳腺癌患者 NAC 前后肿瘤最大径为基线。在 NAC 治疗 2~6 个周期后，根据实体瘤疗效评估标准评估乳腺癌患者 NAC 疗效^[12]：(1)肿瘤病灶消失并维持 4 周为完全缓解；(2)肿瘤病灶最大径总和减少 > 30% 为部分缓解；

(3)肿瘤病灶最大径减少 < 30%，或增加 < 20% 为病情稳定；(4)肿瘤病灶最大径增加 ≥ 20%，或出现新病灶为病情进展。本研究中将完全缓解 + 部分缓解定义为 NAC 有效，将病情稳定 + 病情进展定义为 NAC 无效。

1.3 统计学处理 采用 SPSS27.0 统计学软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示，组间比较采用 *t* 检验；采用 Spearman 法分析乳腺癌患者血清 miR-451a、miR-193b 水平与 UE 参数相关性；乳腺癌患者 NAC 疗效影响因素采用多因素 Logistic 回归分析；采用受试者工作特征(ROC)曲线评估 UE 联合血清 miR-451a、miR-193b 水平对乳腺癌患者 NAC 疗效的价值；决策曲线分析 UE 联合血清 miR-451a、miR-193b 预测乳腺癌患者 NAC 疗效的临床净收益。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 NAC 治疗疗效分析 136 例乳腺癌患者经 NAC 治疗后，缓解患者 99 例，总有效率为 72.79%。其中完全缓解 18 例(13.24%)、部分缓解 81 例(59.56%)、病情稳定 32 例(23.63%)、病情进展 5 例(3.68%)。根据乳腺癌患者 NAC 后缓解情况分为有效组 99 例，无效组 37 例。

2.2 有效组与无效组血清 miR-451a、miR-193b 水平及 UE 评分比较 与有效组比较，无效组血清 miR-451a、miR-193b 水平较低，SR、UE 评分水平较高(*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 有效组与无效组血清 miR-451a、miR-193b 水平及 UE 评分比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-451a	miR-193b	SR	UE 评分(分)
有效组	99	1.03 ± 0.14	2.44 ± 0.31	7.23 ± 0.78	4.12 ± 0.71
无效组	37	0.85 ± 0.11	2.03 ± 0.27	7.98 ± 0.86	4.75 ± 0.79
<i>t</i>		7.863	7.546	4.852	4.464
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.3 影响乳腺癌患者 NAC 疗效的单因素分析 有效组与无效组 Ki-67 表达变化值比较，差异有统计学意义(*P* < 0.05)；两组年龄、月经状态、临床分期、HR 表达、HER2 表达、NAC 化疗方案等临床基础及病理资料比较，差异无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 2。

2.4 乳腺癌患者血清 miR-451a、miR-193b 水平与 UE 评分相关性 血清 miR-451a、miR-193b 水平与 SR(*r* = -0.523、-0.507)、UE 评分(*r* = -0.492、-0.516)呈负相关(均 *P* < 0.001)。

2.5 乳腺癌患者 NAC 疗效影响因素的多因素 Logistic 回归分析 以乳腺癌患者 NAC 疗效为因变量(有效 = 1，无效 = 0)，以 Ki-67 表达(连续变量)、SR(连续变量)、UE 评分(连续变量)、miR-451a(连续变

量)、miR-193b(连续变量)为因变量,纳入多因素 Logistic 回归。校正混杂因素后,结果显示 Ki-67 表达、SR、UE 评分是影响乳腺癌患者 NAC 疗效的危险因素,miR-451a、miR-193b 是影响乳腺癌患者 NAC 疗效的保护因素($P < 0.05$)。见表 3。

表 2 影响乳腺癌患者 NAC 疗效的单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

项目	有效组 ($n=99$)	无效组 ($n=37$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	49.25±6.67	49.68±6.84	0.328	0.743
患病侧			0.162	0.687
左侧	52(52.53)	18(48.65)		
右侧	47(47.47)	19(51.35)		
月经状态			0.681	0.409
未绝经	56(56.57)	18(48.65)		
绝经	43(48.65)	19(51.35)		
肿瘤最大径(cm)			3.264	0.071
≤3	52(52.53)	13(35.14)		
>3	47(47.47)	24(64.86)		
临床分期			0.043	0.979
I 期	5(5.05)	1(2.70)		
II 期	68(68.69)	25(67.57)		
III 期	26(26.26)	11(29.73)		
HR 表达			1.275	0.259
阴性	37(37.37)	10(27.03)		
阳性	62(62.63)	27(72.97)		
HER2 表达			0.524	0.469
阴性	36(36.36)	11(29.73)		
阳性	63(63.64)	26(70.27)		
Luminal A 型			1.446	0.229
是	5(5.05)	4(10.81)		
否	94(94.95)	33(89.19)		
Luminal B 型			0.053	0.818
是	61(61.62)	22(59.46)		
否	38(38.38)	15(40.54)		

表 3 乳腺癌患者 NAC 疗效影响因素的多因素 Logistic 回归分析

影响因素	β	标准误	Wald χ^2	OR	95%CI	P
Ki-67 表达	1.221	0.463	6.959	3.392	1.369~8.406	0.008
SR	1.019	0.428	5.671	2.771	1.198~6.411	0.017
UE 评分	0.828	0.363	5.204	2.289	1.124~4.663	0.023
miR-451a	-0.983	0.358	7.547	0.374	0.185~0.754	0.006
miR-193b	-0.896	0.312	8.256	0.408	0.221~0.752	0.004

表 4 UE 评分联合血清 miR-451a、miR-193b 水平对乳腺癌患者 NAC 疗效的评估价值

项目	AUC	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	95%CI	约登指数
SR	0.808	8.08	78.38	82.83	0.731~0.870	0.612
UE 评分	0.791	4.24 分	83.78	70.71	0.713~0.856	0.545
miR-451a	0.858	0.94	81.08	76.77	0.788~0.912	0.579
miR-193b	0.838	2.32	89.19	65.66	0.765~0.895	0.549
联合检测	0.967	—	97.30	82.83	0.921~0.990	0.801

注:—表示无数据。

续表 2 影响乳腺癌患者 NAC 疗效的单因素分析[$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$]

指标	有效组 ($n=99$)	无效组 ($n=37$)	t/χ^2	P
ERBB2+型			0.422	0.516
是	15(15.15)	4(10.81)		
否	84(84.85)	33(89.19)		
三阴型			0.355	0.551
是	17(17.17)	8(21.62)		
否	82(82.83)	29(78.38)		
NAC 方案			1.953	0.582
AC-TH	14(14.14)	3(8.11)		
AC-T	62(62.63)	28(75.68)		
TAC	10(10.10)	1(2.70)		
其他	13(13.13)	5(13.51)		
乳房手术术式			1.014	0.314
保乳	11(11.11)	2(5.41)		
全切	88(88.89)	35(94.59)		
Ki-67 表达(%)	32.64±6.08	43.28±6.51	8.909	<0.001

2.6 UE 评分联合血清 miR-451a、miR-193b 水平对乳腺癌患者 NAC 疗效的评估价值 ROC 曲线结果显示,SR、UE 评分、miR-451a、miR-193b 联合预测乳腺癌患者 NAC 治疗无效的曲线下面积(AUC)为 0.967,优于单一指标评估的 AUC(0.808、0.791、0.858、0.838, $Z=3.231$ 、 3.823 、 3.354 、 3.596 ,均 $P < 0.05$)。见表 4。

2.7 UE 评分联血清 miR-451a、miR-193b 预测乳腺癌患者 NAC 疗效的决策曲线 决策曲线结果显示,UE 评分联血清 miR-451a、miR-193b 预测乳腺癌患者 NAC 疗效具有良好的临床净获益,且联合预测的临床净效益优于单独指标。见图 1。

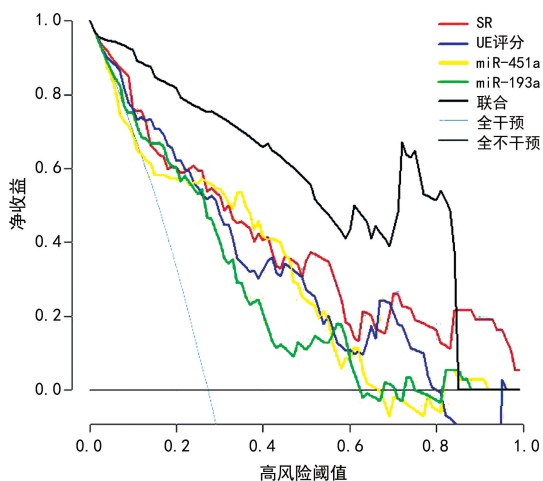


图 1 UE 评分联合血清 miR-451a、miR-193b 水平预测乳腺癌患者 NAC 疗效的决策曲线

3 讨 论

乳腺癌是一种高度异质性的恶性肿瘤。UE 是一种临床常用的非侵入性乳腺癌检查辅助手段,其基于组织弹性有关的参数,以定性和定量方式评估肿瘤病灶差异^[13]。NAC 治疗后乳腺癌患者肿瘤降期可使肿瘤最大径减少、硬度降低,而 UE 是预测乳腺癌患者 NAC 后病理完全缓解的有效手段^[14]。张鹏飞等^[15]研究显示,UE 评估乳腺癌患者 NAC 后疗效的灵敏度为 81.48%、特异度为 66.67%、准确度为 78.79%。剪切波弹性成像是 UE 定量成像技术,可重复性测定组织硬度,获得结果更客观、更准确,可为乳腺癌术前 NAC 治疗疗效提供有价值的信息^[16]。刘玉洁等^[17]发现未缓解组 NAC 后 SR、UES 高于缓解组。PAN 等^[18]应用三维剪切波弹性成像对 90 例乳腺癌患者进行 NAC 疗效评估,结果显示病理完全缓解患者 SR、UE 评分均低于无病理完全缓解患者。本研究结果与以上研究结果相似,缓解组血清 SR、UE 评分低于未缓解组,证实 UE 参数对乳腺癌患者 NAC 疗效具有评估价值。推测 UE 参数变化原因:NAC 药物可破坏乳腺肿瘤的新生血管,促进肿瘤细胞凋亡,引起肿瘤细胞外基质硬度降低,SR、UE 评分随之降低^[19]。

miRNA 是一大类内源性、单链、非编码小 RNA,主要作用是调控生物过程基因翻译后转录,与多种生物学功能有关,包括增殖、凋亡、肿瘤发生、细胞分化、转移以及化疗耐药,可作为肿瘤治疗、诊断的生物标志物或新型治疗靶点^[20]。miR-451a 具有抑癌作用,位于人染色体 17q11.2,在乳腺癌等恶性肿瘤中表达下调,是一种新型的癌症早期诊断、预后标志物^[21]。ZHU 等^[22]发现,miR-451a 可直接负调控 CDKN2D 表达介导胰腺癌细胞增殖、血管生成,这为胰腺癌治疗提供潜在的治疗靶点。在前列腺癌患者组织、血清中 miR-451a 表达水平降低,是前列腺癌患者预后不良的预测指标^[23]。此外,有研究证实 miR-451a 低表达与 ER、HER2 状态及蒽环类药物相关,通过促进细

胞增殖或抑制细胞凋亡参与化疗耐药,增加肿瘤耐药性,提高 NAC 治疗无效的风险^[24]。本研究结果中,有效组血清 miR-451a 水平高于无效组,提示血清 miR-451a 水平下调与乳腺癌患者 NAC 后无效相关。推测其原因:血清 miR-451a 可能通过 p53、泛素介导的蛋白水解、Wnt、细胞骨骼蛋白调控、细胞黏附和 ErbB 等信号通路参与并影响 ER、HER2 状态,增加肿瘤细胞对蒽环类药物的灵敏度,进而影响 NAC 疗效^[24]。

miR-193b 是一种增殖调节因子,位于人 16 号染色体,发挥功能依赖表皮生长因子受体信号通路。GIACOMELLI 等^[25]研究显示 miR-193b 高水平通过 WNT/ β -catenin 和 c-Met 信号通路,诱导三阴性乳腺癌细胞凋亡,并抑制肿瘤细胞迁移,影响肿瘤细胞侵袭性;而 miR-193b 低水平可激活促癌机制,导致宫颈癌细胞发生增殖、迁移、侵袭等恶性行为^[26]。胡芳等^[27]研究结果发现,在局部晚期食管癌血清中,NAC 有效患者 miR-193b 水平高于无效患者,而 miR-193b 低水平是局部晚期食管癌患者 NAC 治疗无效的独立危险因素。本研究结果显示,有效组血清 miR-193b 水平高于无效组,提示血清 miR-193b 水平下调与乳腺癌患者 NAC 后无效相关。推测其原因:miR-193b 可被 lncRNA 西妥昔单抗耐药相关 RNA 转录物 16 靶向抑制,从而减少肿瘤细胞凋亡,降低对化疗药物的敏感性,以促进耐药发生,增加 NAC 治疗无效的风险^[28]。

本研究结果中,血清 miR-451a、miR-193b 水平与 SR、UE 评分呈负相关,且 SR、UE 评分是影响乳腺癌患者 NAC 疗效的危险因素,miR-451a、miR-193b 是影响乳腺癌患者 NAC 疗效的保护因素。提示 miR-451a、miR-193b、SR、UE 评分或可作为乳腺癌患者 NAC 疗效的预测指标。进一步绘制 ROC 曲线和决策曲线,结果显示,SR、UE 评分、miR-451a、miR-193b 联合预测乳腺癌患者 NAC 治疗无效的 AUC 具有较高的预测价值和临床净效益,且联合检测优于单独指标检测。表示 UE 联合血清 miR-451a、miR-193b 检测对接受 NAC 治疗的乳腺癌患者个性化治疗具有临床价值。

综上所述,乳腺癌患者血清 miR-451a、miR-193b 水平下降,UE 联合血清 miR-451a、miR-193b 对乳腺癌患者 NAC 治疗疗效具有较高的评估价值,具有一定临床价值。本研究具有一定不足之处,纳入样本量较少、单中心研究可能导致研究结果具有偏倚性和区域性,未来需进一步扩大样本量、联合多中心研究并加入外部验证,提高本研究结果的准确性。

参 考 文 献

[1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and

- mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [2] DEMPSEY N, SANDOVAL A, MAHTANI R. Metastatic HER2-positive breast cancer; is there an optimal sequence of therapy[J]. *Curr Treat Options Oncol*, 2023, 24(9):1120-1137.
- [3] 胡从英, 胡伟, 赵爽, 等. 乳腺癌新辅助化疗疗效的影像学评估进展[J]. *放射学实践*, 2024, 39(11):1537-1544.
- [4] 赵倩颖, 纪晓惠, 石可心. 超声造影及弹性成像评估乳腺癌新辅助化疗效果的研究进展[J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 30(3):272-276.
- [5] KANDETTU A, RADHAKRISHNAN R, CHAKRABARTY S, et al. The emerging role of miRNA clusters in breast cancer progression[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2):188413-188418.
- [6] ZHANG H, CHEN P, YANG J. miR-451a suppresses the development of breast cancer via targeted inhibition of CCND2[J]. *Mol Cell Probes*, 2020, 54(1):101651-101656.
- [7] YU H, PENG Y, WU Z, et al. MiR-193b as an effective biomarker in human cancer prognosis for Asian patients: a meta-analysis[J]. *Transl Cancer Res*, 2022, 11(7):2249-2261.
- [8] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中华医学会肿瘤学分会乳腺肿瘤学组. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2024年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2023, 33(12):1092-1187.
- [9] 杨文涛, 步宏. 乳腺癌雌、孕激素受体免疫组织化学检测指南[J]. *中华病理学杂志*, 2015(4):237-239.
- [10] 《乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)》编写组. 乳腺癌 HER2 检测指南(2019 版)[J]. *中华病理学杂志*, 2019, 48(3):169-175.
- [11] 邓亚云, 李海芬, 冯丽, 等. 超声弹性成像联合血清 TFF1、PGRMC1 检测在乳腺癌早期筛查中的诊断价值[J]. *分析仪器*, 2022(5):80-85.
- [12] 卜亚军, 马思芬, 罗桃艳. B7 同源体 6 在乳腺癌中的表达及对患者免疫治疗疗效和预后的评估价值[J]. *癌症进展*, 2021, 19(11):1120-1123, 1183.
- [13] ZHENG X, YAO Z, HUANG Y, et al. Deep learning radiomics can predict axillary lymph node status in early-stage breast cancer[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):1236-1241.
- [14] CHEN W, FANG L X, CHEN H L, et al. Accuracy of ultrasound elastography for predicting breast cancer response to neoadjuvant chemotherapy: a systematic review and meta-analysis[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(11):3436-3448.
- [15] 张鹏飞, 王茂, 余湛. 彩色多普勒血流成像联合超声弹性成像在乳腺癌临床诊断、新辅助化疗疗效评估中的应用价值[J]. *癌症进展*, 2022, 20(11):1133-1136.
- [16] 欧兴密, 孙厚坦, 常虹, 等. 超声成像技术评估乳腺癌新辅助化疗疗效的研究进展[J]. *中国超声医学杂志*, 2022, 38(9):1073-1076.
- [17] 刘玉洁, 王恒, 吴迪, 等. 超声弹性成像联合血清 E-cadherin 和 PGRMC1 评估乳癌新辅助化疗疗效的价值[J]. *青岛大学学报(医学版)*, 2024, 60(4):548-551.
- [18] PAN H Y, ZHANG Q, WU W J, et al. Preoperative neoadjuvant chemotherapy in patients with breast cancer evaluated using strain ultrasonic elastography[J]. *World J Clin Cases*, 2022, 10(21):7293-7301.
- [19] 张磊, 戴松. 彩色多普勒血流成像联合高频超声评估乳腺癌新辅助化疗疗效价值分析[J]. *医学影像学杂志*, 2024, 34(7):167-169.
- [20] HE B, ZHAO Z, CAI Q, et al. MiRNA-based biomarkers, therapies, and resistance in Cancer[J]. *Int J Biol Sci*, 2020, 16(14):2628-2647.
- [21] ZÁVESKÝ L, JANDÁKOVÁ E, WEINBERGER V, et al. Small non-coding RNA profiling in breast cancer: plasma U6 snRNA, miR-451a and miR-548b-5p as novel diagnostic and prognostic biomarkers[J]. *Mol Biol Rep*, 2022, 49(3):1955-1971.
- [22] ZHU H Y, GAO Y J, WANG Y, et al. LncRNA CRNDE promotes the progression and angiogenesis of pancreatic cancer via miR-451a/CDKN2D axis[J]. *Transl Oncol*, 2021, 14(7):101088.
- [23] FAN B, JIN X, DING Q, et al. Expression of miR-451a in prostate cancer and its effect on prognosis[J]. *Iran J Public Health*, 2021, 50(4):772-779.
- [24] XING A Y, WANG B, LI Y H, et al. Identification of miRNA signature in breast cancer to predict neoadjuvant chemotherapy response[J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27(1):1609753.
- [25] GIACOMELLI C, JUNG J, WACHTER A, et al. Coordinated regulation of WNT/ β -catenin, c-Met, and integrin signalling pathways by miR-193b controls triple negative breast cancer metastatic traits[J]. *BMC Cancer*, 2021, 21(1):1296-1301.
- [26] HUANG C, LIANG J, LIN S, et al. N-methyladenosine associated silencing of miR-193b promotes cervical cancer aggressiveness by targeting CCND1 [J]. *Front Oncol*, 2021, 11(1):1-6.
- [27] 胡芳, 方向东, 付江萍, 等. 局部晚期食管癌患者血清 miR-193b、miR-330-5p 水平与新辅助放疗疗效的关系[J]. *山东医药*, 2024, 64(5):60-63.
- [28] WANG J, ZHANG X, ZHANG J, et al. Long noncoding RNA CRART16 confers 5-FU resistance in colorectal cancer cells by sponging miR-193b-5p [J]. *Cancer Cell Int*, 2021, 21(1):638.