

• 论 著 •

miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平与乳腺癌组织 上皮间质转化相关标志物和预后的关系研究^{*}

何 英¹, 石先伟², 刘臻臻¹, 朱克鹏¹, 尹均明¹, 杜果城¹

南充市中心医院:1. 乳腺甲状腺血管外科;2. 肿瘤中心, 四川南充 637000

摘 要:目的 研究微小核糖核酸(miR)-331-3p、miR-381-3p 的表达水平与乳腺癌组织上皮间质转化指标及临床病理特征的关系,探讨两者的临床预后价值。方法 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在该院诊治的乳腺癌患者 153 例为研究对象。应用实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)检测癌及癌旁组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平及上皮间质转化标志物 E-钙黏素(E-cad)、N-钙黏素(N-cad)及波形蛋白(Vim)信使 RNA(mRNA)的表达水平。Pearson 相关性分析 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平与 E-cad、N-cad 及 Vim mRNA 表达水平的相关性。比较 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平与临床病理特征的关系。Kaplan-Meier 生存分析 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平与临床预后的关系。单因素及多因素 COX 回归分析影响乳腺癌患者预后的因素。结果 与癌旁组织相比,乳腺癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 及 E-cad mRNA 表达水平显著较低,而 N-cad mRNA 及 Vim mRNA 表达水平显著较高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$)。乳腺癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平与 E-cad mRNA 呈正相关,与 N-cad mRNA、Vim mRNA 呈负相关(均 $P < 0.05$)。乳腺癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平与肿瘤 TNM 分期、分化程度有关(均 $P < 0.05$)。miR-331-3p、miR-381-3p 低表达水平组的 3 年生存率低于高表达水平组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。乳腺癌组织中 miR-331-3p 低表达、miR-381-3p 低表达、肿瘤分期较高、低中分化程度是影响乳腺癌生存预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。结论 乳腺癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平下调,两者表达水平与上皮间质转化标志物及临床病理特征有关,是影响乳腺癌患者不良生存预后独立危险因素。

关键词:乳腺癌; 微小 RNA-331-3p; 微小 RNA-381-3p; 上皮间质转化; 临床意义

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2023.22.011

中图法分类号:R737.9

文章编号:1673-4130(2023)22-2745-07

文献标志码:A

Study on the relationship between the expression level of miR-331-3p, miR-381-3p and the related markers of epithelial mesenchymal transformation and prognosis in breast cancer tissues^{*}

HE Ying¹, SHI Xianwei², LIU Zhenzhen¹, ZHU Kepeng¹, YIN Junming¹, DU Guocheng¹

1. Mammary and Thyroid Vascular Surgery; 2. Tumor Center, Nanchong
Central Hospital, Nanchong, Sichuan 637000, China

Abstract: Objective To study the expression levels of microRNA (miR)-331-3p and miR-381-3p in breast cancer tissues, to analyze the relationship between their expression levels and epithelial-mesenchymal transition indicators, clinicopathological characteristics, and to explore their clinical prognostic value. **Methods** One hundred and fifty-three breast cancer patients who were diagnosed and treated in Nanchong Central Hospital from January 2017 to January 2019 were taken as the research objects. The expression levels of miR-331-3p, miR-381-3p, E-cadherin (E-cad), N-cadherin (N-cad) and vimentin (Vim) messenger RNA (mRNA) were detected by polymerase chain reaction (qPCR) in cancer and adjacent tissues. Pearson correlation analysis was performed to analyze the correlation between the expression levels of miR-331-3p and miR-381-3p and the expression levels of E-cad, N-cad and Vim mRNA. The relationship between the expression levels of miR-331-3p, miR-381-3p and clinicopathological characteristics was compared. Kaplan-Meier survival analysis was used to analyze the relationship between the expression levels of miR-331-3p, miR-381-3p and clinical prognosis. Univariate and multivariate COX regression levels analysis of factors affecting the prognosis of breast cancer patients. **Results** Compared with the adjacent tissue, the expression levels of miR-331-3p, miR-381-3p and E-

^{*} 基金项目:四川省医学会科研课题计划(Q2017058)。

作者简介:何英,女,主治医师,主要从事乳腺甲状腺外科学方向的研究。

cad mRNA in breast cancer tissues was significantly lower, while the expression levels of N-cad mRNA and Vim mRNA was significantly higher, and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). The expression levels of miR-331-3p and miR-381-3p in breast cancer tissues were significantly positively correlated with E-cad mRNA, and significantly negatively correlated with N-cad mRNA and Vim mRNA (all $P < 0.05$). The expression levels of miR-331-3p and miR-381-3p in breast cancer tissues were related to tumor TNM stage, degree of differentiation (all $P < 0.05$). The 3-year survival rate of miR-331-3p and miR-381-3p low expression levels group were lower than those of high expression levels group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Low expression levels of miR-331-3p, low expression levels of miR-381-3p, high tumor stage and low and medium degree of differentiation were independent risk factors affecting the survival and prognosis of breast cancer (all $P < 0.05$). **Conclusion** The expression levels of miR-331-3p and miR-381-3p are down-regulated in breast cancer tissues, and their expression levels are related to the markers of epithelial-mesenchymal transition and the clinicopathological characteristics, and they are independent risk factors affecting the poor survival and prognosis of breast cancer patients.

Key words: breast cancer; microRNA-331-3p; microRNA-381-3p; epithelial-mesenchymal transition; clinical significance

乳腺癌是女性常见的恶性肿瘤,其 2018 年全球发病例数达 209 万例,死亡例数达 63 万例,严重威胁女性健康^[1]。乳腺癌的临床治疗包括手术治疗、内分泌治疗及靶向治疗等,但 20%~30% 早期乳腺癌患者可出现肿瘤复发转移,约 10% 患者初诊时已存在肿瘤转移^[2-3]。对于转移性乳腺癌,患者的 5 年生存率仅 25%^[3]。因此,深入研究乳腺癌的疾病机制,寻找影响乳腺癌预后的肿瘤标志物,具有重要意义。微小核糖核酸(miRNA)是长度为 20~25 个核苷酸的非编码 RNA,参与人体生长发育、衰老、炎症及肿瘤等生理病理学过程的调控^[4]。miR-331-3p 是近年来发现的具有肿瘤抑制作用的 miRNA 分子。有研究表明,miR-331-3p 在宫颈癌^[5]、胰腺癌^[6]等恶性肿瘤中表达水平下调,导致其下游靶基因如神经纤毛蛋白 2 表达水平升高,进而激活 Wnt/ β -连环蛋白通路,促进肿瘤上皮间质转化,促进肿瘤细胞的迁移和侵袭。miR-381-3p 编码基因位于 14q32.31。有研究表明,miR-381-3p 在非小细胞肺癌^[7]、宫颈癌^[8]中表达水平下调,通过激活成纤维细胞生长因子受体,诱导肿瘤细胞发生上皮间质转化,促进肿瘤细胞增殖和侵袭。本研究分析乳腺癌组织中 miR-331-3p 及 miR-381-3p 的表达水平,分析两者与上皮间质转化指标及临床病理特征的关系,探讨两者的临床预后价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月在本院诊治的乳腺癌患者 153 例。年龄 31~69 岁,平均(62.30 $\pm$ 5.91)岁;绝经前 52 例,绝经后 101 例;病理类型:浸润型导管癌 113 例,非浸润型导管癌 40 例,其中导管内癌 18 例、小叶原位癌 14 例、导管内乳头状癌 8 例;分化程度:高分化 41 例,中分化 65 例,低分化 47 例;根据美国癌症研究联合会第七版乳腺癌肿瘤分期标准^[9]:Ⅰ期 40 例,Ⅱ期 68 例,Ⅲ期 45 例;经病理检查明确为三阴性乳腺癌者 35 例。纳入

标准:(1)接受乳腺癌根治术治疗,经病理学检查明确诊断为乳腺癌;(2)首次诊治;(3)临床病理和随访资料齐全。排除标准:(1)伴乳腺增生、乳腺炎等乳腺良性疾病;(2)伴其他器官恶性肿瘤;(3)合并系统性红斑狼疮等自身免疫性疾病;(4)合并精神性疾病。本研究经本院伦理审核通过。

1.2 实时荧光定量聚合酶链式反应(qPCR)检测 qPCR 检测检测乳腺癌及癌旁组织(距离肿瘤组织边缘 2 cm 以上,并经病理学检查明确为正常乳腺组织)中 miR-331-3p、miR-381-3p 及上皮间质转化标志物 E-钙黏素(E-cad) mRNA、N-钙黏素(N-cad) mRNA 及波形蛋白(Vim) mRNA 表达水平。将组织在冰上研磨,离心去除组织碎片,取上清加入 Trizol,提取组织总 RNA, Narodrop1000(美国赛默飞)分光光度计测定 RNA 浓度及纯度,将 RNA 反转录为 cDNA, 然后进行 qPCR 反应。反应体系 10 μ L, 包括 cDNA 0.2 μ L, 2 $\times$ SYBR Green Premix 5 μ L, 上下游引物 1 μ L, ddH₂O 3.8 μ L。miR-381-3p、miR-331-3p 及 U6 反应程序:95 $^{\circ}$ C 预变性 30 s, 95 $^{\circ}$ C 变性 10 s, 60 $^{\circ}$ C 退火 30 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 变性退火延伸 35 个循环。E-cad、N-cad、Vim 及 GAPDH 反应程序:95 $^{\circ}$ C 预变性 5 min, 95 $^{\circ}$ C 变性 30 s, 62 $^{\circ}$ C 退火 40 s, 72 $^{\circ}$ C 延伸 30 s, 变性退火延伸 40 个循环。miR-331-3p 和 miR-381-3p 以 U6 为内参, E-cad、N-cad、Vim 以 GAPDH 为内参。利用 2^{- $\Delta\Delta$ Ct} 法对组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 及 E-cad、N-cad、Vim 信使 RNA (mRNA) 相对表达量进行分析。

表 1 引物序列

引物	5'—3'	长度 (bp)
miR-331-3p		
正向	ACA CTC CAG CTG GGG CCC CTG	21

续表 1 引物序列		
引物	5'—3'	长度 (bp)
miR-381-3p	反向 CTC AAC TGG TGT CGT GGA GTC	21
	正向 ACA CTC CAG CTG GGA CAA AGG AA	23
	反向 CTC AAC TGG TGT CGT GGA GTC G	22
U6	正向 AGC TCC ATT CCG ACT TAG ACA	21
	反向 CAG CCT GAG CAC GAA GAG TG	20
E-cad	正向 CGA GAG CTA CAC GTT CAC GG	20
	反向 GGG TGT CGA GGG AAA AAT AGG	21
N-cad	正向 ATT TTT CCC TCG ACA CCC GAT	21
	反向 TCC CAG GCG TAG ACC AAG A	19
Vim	正向 AAA GGC CCA TTT CCT AAA AAC CT	23
	反向 TGC GTT CTC TAT CCA GAG GCT	21
GAPDH	正向 TTT GAT GGA GGT CTC CTA ACA CC	23
	反向 ACG TTT AAC ACG TTG GAA ATG TG	23

1.3 分组与随访

1.3.1 分组 以癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p

相对表达水平的平均值 0.613、0.728 为界,分为 miR-331-3p 低表达水平组($n=79$)和高表达水平组($n=74$),miR-381-3p 低表达水平组($n=77$)和高表达组($n=76$)。

1.3.2 随访 所有研究对象自确诊之日起开始进行随访,以电话或门诊方式进行,连续随访 3 年,第 1 年每 3 个月随访 1 次,第 2~3 年每半年随访 1 次,随访内容为患者生存情况,随访截至 2022 年 2 月 1 日。随访终点为患者死亡或随访结束。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计学软件进行数据分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。采用 Pearson 相关性分析乳腺癌癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 与上皮间质转化指标表达水平的相关性。Kaplan-Meier 生存分析乳腺癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 不同表达水平与乳腺癌患者生存预后的关系。单因素及多因素 COX 回归分析影响乳腺癌生存预后的因素。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 及上皮间质转化指标表达水平 与癌旁组织相比,乳腺癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 及 E-cad mRNA 表达水平显著较低,而 N-cad mRNA 及 Vim mRNA 表达水平显著较高,差异具有统计学意义(P 均 <0.05),见表 2、图 1。

表 2 miR-331-3p、miR-381-3p 及上皮间质转化指标表达水平($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	miR-331-3p	miR-381-3p	E-cad mRNA	N-cad mRNA	Vim mRNA
癌组织	153	0.613±0.199	0.728±0.225	0.711±0.217	1.925±0.374	2.116±0.478
癌旁组织	153	1.709±0.370	1.618±0.394	1.824±0.268	0.619±0.196	1.123±0.277
<i>t</i>		32.269	24.263	39.923	38.258	22.233
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

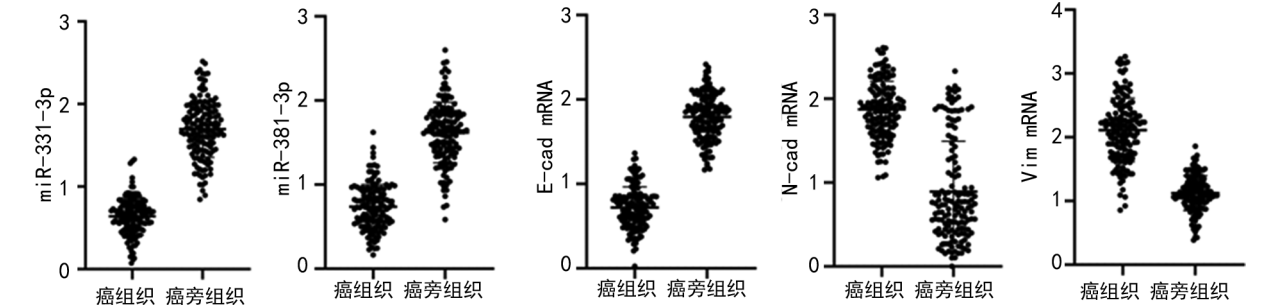


图 1 miR-331-3p、miR-381-3p、E-cad mRNA、N-cad mRNA 及 Vim mRNA 散点图

2.2 癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 与上皮间质转化指标表达水平的相关性 Pearson 相关性分析结果,乳腺癌癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平与 E-cad mRNA 呈正相关($r=0.611、0.612$,均

$P<0.05$),与 N-cad mRNA、Vim mRNA 呈负相关($r=-0.614、-0.612;-0.712、-0.678$,均 $P<0.05$)。

2.3 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平与临床病理

特征的关系 乳腺癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平与肿瘤 TNM 分期、分化程度有关(均 $P < 0.05$),与乳腺癌患者的年龄、月经情况、病理类型及是否三阴性无关(均 $P > 0.05$)。见表 3。

表 3 miR-331-3p、miR-381-3p 表达与临床病理特征的关系($\bar{x} \pm s$)

指标	<i>n</i>	miR-331-3p			miR-381-3p		
		表达	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	表达	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)							
<60	66	0.624±0.185	0.637	0.525	0.740±0.211	0.625	0.533
≥60	87	0.605±0.181			0.719±0.202		
月经情况							
绝经前	52	0.617±0.194	0.188	0.851	0.744±0.223	0.646	0.519
绝经后	101	0.611±0.183			0.720±0.215		
病理类型							
浸润性导管癌	113	0.608±0.197	0.523	0.602	0.717±0.221	1.018	0.310
非浸润性导管癌	40	0.627±0.199			0.759±0.233		
肿瘤 TNM 分期							
I 期	40	0.791±0.244	37.492	<0.001	0.879±0.248	21.196	<0.001
II 期	68	0.595±0.173			0.747±0.240		
III 期	45	0.452±0.113			0.565±0.171		
分化程度							
高分化	41	0.785±0.161	48.765	<0.001	0.918±0.248	29.880	<0.001
中分化	65	0.638±0.202			0.739±0.239		
低分化	47	0.428±0.128			0.548±0.177		
三阴性							
是	35	0.623±0.194	0.355	0.723	0.735±0.231	0.209	0.835
否	118	0.610±0.189			0.726±0.222		

2.4 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平对乳腺癌患者生存预后的影响 所有患者最长随访 36 个月,平均随访时间(21.6±7.2)个月,仅 2 例在第 3 次随访时失访(按截尾数据处理)。153 例患者中,生存 124 例,生存率为 81.05%,死亡 29 例,死亡率为 18.95%。以最后的随访数据分别建立癌组织 miR-331-3p、miR-381-3p 不同表达水平组的 Kaplan-Meier 乘积限生存曲线模型见图 2。miR-331-3p 低表达水平组及高表达水平组的 3 年生存率分别为 72.15%、90.54%,两组生存资料经 Log Rank 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。miR-381-3p 低表达水平组及高表达水平组的 3 年生存率分别为 72.73%、89.47%,两组生存资料经 Log Rank 检验,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 4。

2.5 单因素及多因素 COX 回归分析影响乳腺癌生存预后的因素 进一步探讨乳腺癌生存预后的影响因素,以比例风险 COX 回归,行单因素及多因素综合分析。因变量为乳腺癌患者的预后,赋值:1=死亡,

0=生存, t =生存期,其中多因素回归为逐步后退法($\alpha_{\text{进}}$ 为<0.05, $\alpha_{\text{退}}$ 为≥0.10),其自变量为单因素回归中差异有统计学意义的各项因素。回归分析结果显示,乳腺癌组织中 miR-331-3p 低表达水平、miR-381-3p 低表达水平、肿瘤分期较高、低中分化程度是影响乳腺癌生存预后的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。见表 5、6。

表 4 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平对乳腺癌患者生存预后的影响[n (%)]

指标	<i>n</i>	3 年生存率	Log Rank 检验	
			χ^2	<i>P</i>
miR-331-3p				
低表达水平组	79	57(72.15)	7.600	0.006
高表达水平组	74	67(90.54)		
miR-381-3p				
低表达水平组	77	56(72.73)	6.559	0.010
高表达水平组	76	68(89.47)		

表 5 单因素 COX 回归分析影响乳腺癌生存预后的因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
年龄	—	0.170	0.170	1.005	0.316	1.185	0.850~1.653
月经	1=绝经后,0=绝经前	0.164	0.137	1.427	0.232	1.178	0.900~1.542
病理类型	1=浸润型,0=非浸润型	0.159	0.237	0.451	0.502	1.172	0.737~1.865
三阴性	1=是,0=否	0.208	0.994	0.044	0.834	1.231	0.176~8.635
肿瘤分期	1=Ⅲ期、Ⅱ期,0=Ⅰ期	0.201	0.085	5.648	0.017	1.223	1.036~1.443
分化程度	1=低中分化,0=高分化	0.899	0.248	13.139	<0.001	2.458	1.511~3.995
miR-331-3p	1= ≤ 0.613 ,0= > 0.613	0.446	0.121	13.558	<0.001	1.562	1.232~1.981
miR-381-3p	1= ≤ 0.728 ,0= > 0.728	0.497	0.140	12.686	<0.001	1.644	1.250~2.161

注:—表示无数据。

表 6 多因素 COX 回归分析影响乳腺癌生存预后的因素

因素	赋值	β	SE	Wald χ^2	P	HR	95%CI
肿瘤分期	1=Ⅲ期、Ⅱ期,0=Ⅰ期	0.185	0.070	6.989	0.008	1.203	1.049~1.380
分化程度	1=低中分化,0=高分化	0.649	0.181	12.823	<0.001	1.913	1.341~2.730
miR-331-3p	1= ≤ 0.613 ,0= > 0.613	0.320	0.089	12.958	<0.001	1.377	1.157~1.639
miR-381-3p	1= ≤ 0.728 ,0= > 0.728	0.366	0.124	8.724	0.003	1.442	1.131~1.838

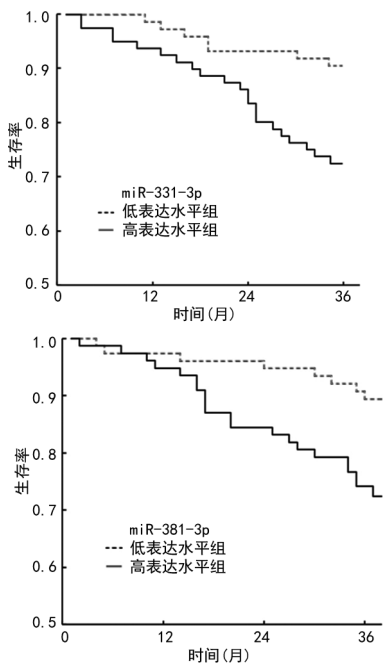


图 2 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平对乳腺癌患者生存预后的影响

3 讨 论

乳腺癌是我国女性常见的恶性肿瘤,每年发病例数达 35.76 万,发病率为 35.62/100 000,死亡率为 8.47/100 000,严重威胁我国女性健康^[10]。近年来随着如乳腺癌早期筛查技术、基因检测、分子靶向及免疫治疗等发展,一定程度上延长了患者的生存时间,但部分患者仍可发生肿瘤复发转移。深入研究乳腺癌疾病机制,寻找能够评估乳腺癌预后的肿瘤标志物,具有重要的临床意义。上皮间质转化是细胞从上皮细胞向间质细胞转变的过程,不仅与个体生长发育

等生物学过程有关,其还可以促进肿瘤细胞的迁移和侵袭能力,导致肿瘤远处转移^[11]。有研究发现,肿瘤中上皮间质转化过程受到非编码 RNA 如 miRNA 的表达调控,miRNA 能通过影响 Wnt、Notch 和 Hedgehog 等特定信号通路促进乳腺癌转移^[12]。因此,寻找参与调控上皮间质转化过程的 miRNA,可能有助于评估乳腺癌患者的临床预后。

miR-331-3p 编码基因位于 12q22,参与形成 RNA 诱导的沉默复合物,通过与 mRNA 的不完全碱基配对影响 mRNA 的稳定性和翻译,参与多细胞生物基因表达的转录后调控,与阿尔兹海默病^[13]、胶质母细胞瘤^[14]等疾病关系密切。近年来有研究表明,在胰腺癌等恶性肿瘤中 miR-331-3p 表达水平下调,导致下游 Wnt/ β -连环蛋白信号通路活化,促进肿瘤细胞恶性增殖,是新的肿瘤生物标志物^[6]。本研究中,乳腺癌组织中 miR-331-3p 表达水平下调,提示 miR-331-3p 的表达水平降低可能参与乳腺癌的肿瘤发生。miR-331-3p 的表达水平受长链非编码 RNA 的调节。有研究表明,LncRNA XLOC_006390 能够作为内源竞争性 RNA,抑制 miR-331-3p 的表达水平及功能,促进肿瘤的转移^[5]。本研究中,miR-331-3p 的表达水平与肿瘤 TNM 分期、分化程度有关。分析其原因,miR-331-3p 的表达水平下调可通过促进下游癌基因的表达,促进肿瘤发生上皮间质转化,导致乳腺癌的肿瘤进展。有研究发现,miR-331-3p 通过抑制 N-乙酰氨基葡萄糖转移酶 I 的表达水平,抑制 Wnt/ β -连环蛋白通路,进而抑制肿瘤细胞的增殖,miR-331-3p 表达水平下调还可通过激活 Bcl-2/Bax 途径,激活上皮间质转化,增强肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[15]。本

研究也证实,乳腺癌组织中 miR-331-3p 表达水平与上皮型指标 E-cad mRNA 呈正相关,与间质型指标 N-cad、Vim mRNA 呈负相关,表明 miR-331-3p 的表达水平下调可能通过促进乳腺癌上皮间质转化,促进肿瘤的恶性进展。因此,乳腺癌中 miR-331-3p 可能作为一种重要的肿瘤抑制因子,其表达水平下调参与促进乳腺癌的肿瘤进展。本研究发现,miR-331-3p 低表达与乳腺癌患者的不良生存预后有关,是影响患者不良预后独立危险因素。有报道研究发现,miR-331-3p 的表达水平降低通过上调多药耐药基因 1 蛋白的表达,增强肿瘤细胞对化疗药物吉西他滨治疗的抵抗性^[6]。因此,检测乳腺癌组织中 miR-331-3p 的表达水平有助于乳腺癌患者预后的判断,指导临床诊治。

miR-381-3p 基因位于 14q32.31,近年来有研究发现,miR-381-3p 参与调节癌症中包括增殖、凋亡、细胞周期、迁移和侵袭等各种细胞生物学行为,还参与血管生成和淋巴管生成,以及对化疗和放疗的抵抗^[16]。本研究发现,乳腺癌组织中 miR-381-3p 的表达水平显著下调,提示 miR-381-3p 的表达水平降低可能参与乳腺癌的肿瘤发生。分析其机制,可能与长链非编码 RNA 的表达水平调节有关。有研究发现, lncRNA CAT104 作为分子海绵结合并抑制 miR-381 诱导 ZEB1 的表达水平,从而增加肿瘤细胞增殖、迁移和侵袭,抑制细胞凋亡^[17]。本研究结果还显示,乳腺癌组织中 miR-381-3p 的表达水平与肿瘤 TNM 分期、分化程度有关,分析其机制,可能与 miR-381-3p 参与调节上皮间质转化基因的表达有关。有研究报道,miR-381-3p 的低表达通过上调 Sox4 和 Twist1,激活转化生长因子- β 信号传导通路,促进乳腺癌肿瘤细胞的上皮间质转化,增强肿瘤细胞侵袭迁移能力^[18]。本研究通过相关性分析,也证实 miR-381-3p 的表达水平与 E-cad mRNA 呈正相关,与 N-cad、Vim mRNA 呈负相关,表明乳腺癌中 miR-381-3p 的表达水平下调通过促进上皮间质转化,促进肿瘤的进展。此外,miR-381-3p 能够直接靶向烟酰胺磷酸核糖基转移酶并抑制烟酰胺腺嘌呤二核苷酸的表达,miR-381-3p 的表达水平降低导致烟酰胺腺嘌呤二核苷酸过度表达,从而促进肿瘤细胞增殖并抑制乳腺癌细胞凋亡^[19]。因此,miR-381-3p 在乳腺癌中作为肿瘤抑制因子,发挥抑制肿瘤进展的作用。本研究发现,miR-381-3p 低表达水平的乳腺癌患者生存预后较差,并且是乳腺癌患者不良生存预后的独立因素。有研究表明,外泌体中长链非编码 RNA OIP5-AS1 通过抑制 miR-381-3p 的表达水平,增强高迁移率族蛋白 B3 的表达水平,进而增强了乳腺癌细胞对曲妥珠单抗的耐药性^[20],导致患者不良预后。

综上所述,乳腺癌组织中 miR-331-3p、miR-381-3p 表达水平下调,两者表达水平与 E-cad mRNA 呈正相关,与 N-cad、Vim mRNA 呈负相关,miR-331-

3p、miR-381-3p 可能通过促进上皮间质转化,共同促进乳腺癌肿瘤的恶性进展。miR-331-3p、miR-381-3p 低表达与乳腺癌患者不良预后有关,是影响乳腺癌患者不良生存预后的独立危险因素。但本研究也存在不足之处,miR-331-3p、miR-381-3p 对乳腺癌上皮间质转化的具体机制尚不清楚,有待今后深入的实验研究进行探索。

参考文献

- [1] 张雪,董晓平,管雅喆,等. 女性乳腺癌流行病学趋势及危险因素研究进展[J]. 肿瘤防治研究,2021,48(1):87-92.
- [2] LOIBL S, POORTMANS P, MORROW M, et al. Breast cancer[J]. Lancet, 2021, 397(10286):1750-1769.
- [3] TRAYES K P, COKENAKES S. Breast cancer treatment[J]. Am Fam Physician, 2021, 104(2):171-178.
- [4] MORI M A, LUDWIG R G, GARCIA-MARTIN R, et al. Extracellular miRNAs: from biomarkers to mediators of physiology and disease[J]. Cell Metab, 2019, 30(4):656-673.
- [5] LUAN X, WANG Y. LncRNA XLOC_006390 facilitates cervical cancer tumorigenesis and metastasis as a ceRNA against miR-331-3p and miR-338-3p[J]. J Gynecol Oncol, 2018, 29(6):e95.
- [6] ZHAN T, CHEN X, TIAN X, et al. MiR-331-3p links to drug resistance of pancreatic cancer cells by activating WNT/ β -Catenin signal via ST7L[J]. Technol Cancer Res Treat, 2020, 19(6):1533033820945801.
- [7] ZHANG P F, PEI X, LI K S, et al. Circular RNA circFGFR1 promotes progression and anti-PD-1 resistance by sponging miR-381-3p in non-small cell lung cancer cells[J]. Mol Cancer, 2019, 18(1):179.
- [8] SHANG A, ZHOU C, BIAN G, et al. miR-381-3p restrains cervical cancer progression by downregulating FGF7[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(1):778-789.
- [9] EDGE S B, COMPTON C C. The american joint committee on cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6):1471-1474.
- [10] 刘威,王黎君,齐金蕾,等. 1990—2017 年中国女性乳腺癌疾病负担分析[J]. 中华流行病学杂志, 2021, 42(7):1225-1230.
- [11] 朱博文,虞海惠,罗静,等. 分泌蛋白 YKL-40 增强肿瘤细胞的上皮间质样转化[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(2):201-206.
- [12] KUMAR A, GOLANI A, KUMAR L D. EMT in breast cancer metastasis: an interplay of microRNAs, signaling pathways and circulating tumor cells[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2020, 25(5):979-1010.
- [13] CHEN M L, HONG C G, YUE T, et al. Inhibition of miR-331-3p and miR-9-5p ameliorates Alzheimer's disease by enhancing autophagy[J]. Theranostics, 2021, 11(5):2395-2409.

of mRNAs, lncRNAs and circRNAs in the early phase of microglial activation[J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22(6): 1460-1471.

[6] LI W, CHANG H, WU W, et al. Increased CSF soluble TREM2 concentration in patients with neurosyphilis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11(9): 62-71.

[7] ORHUN G, ESEN F, YILMAZ V, et al. Elevated sTREM2 and NFL levels in patients with sepsis associated encephalopathy[J]. *Int J Neurosci*, 2021, 23(6): 1-7.

[8] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315(8): 801-810.

[9] YANG Y, LIANG S, GENG J, et al. Development of a nomogram to predict 30-day mortality of patients with sepsis-associated encephalopathy: a retrospective cohort study[J]. *J Intensive Care*, 2020, 8(4): 45-56.

[10] 赵孝开, 李晓亮, 肖宏涛, 等. 血清 NSE、S100 β 、IL-6 与烧伤患者脓毒症相关性脑病的相关性分析[J]. *中国烧伤创疡杂志*, 2020, 32(6): 406-408.

[11] ANG C E, TREVINO A E, CHANG H Y. Diverse lncRNA mechanisms in brain development and disease[J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2020, 65(6): 42-46.

[12] YANG Y, YANG L, LIU Z, et al. Long noncoding RNA NEAT 1 and its target microRNA-125a in sepsis: correlation with acute respiratory distress syndrome risk, biochemical indexes, disease severity, and 28-day mortality [J]. *J Clin Lab Anal*, 2020, 34(12): 2350-2359.

[13] HE F, ZHANG C, HUANG Q. Long noncoding RNA nuclear enriched abundant transcript 1/miRNA-124 axis correlates with increased disease risk, elevated inflammation, deteriorative disease condition, and predicts decreased survival of sepsis [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(32): 16470-16481.

[14] LIU W Q, WANG Y J, ZHENG Y, et al. Effects of long non-coding RNA NEAT1 on sepsis-induced brain injury in mice via NF- κ B[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(9): 3933-3939.

[15] YANG Y, XUE J, QIN L, et al. lncRNA NEAT1 promotes inflammatory response in sepsis via the miR-31-5p/POU2F1 Axis[J]. *Inflammation*, 2021, 44(4): 1518-1528.

[16] WU Y, LI P, LIU L, et al. lncRNA Neat1 regulates neuronal dysfunction post-sepsis via stabilization of hemoglobin subunit beta[J]. *Mol Ther*, 2022, 30(7): 2618-2632.

[17] IOANNIDES Z A, CSURHES P A, SWAYNE A, et al. Correlations between macrophage/microglial activation marker sTREM-2 and measures of T-cell activation, neuroaxonal damage and disease severity in multiple sclerosis [J]. *Mult Scler J Exp Transl Clin*, 2021, 7(2): 2055-2062.

[18] SCHULZ I, KRUSE N, GERA R G, et al. Systematic assessment of 10 biomarker candidates focusing on α -synuclein-related disorders [J]. *Mov Disord*, 2021, 36(12): 2874-2887.

[19] CHEN S, PENG J, SHERCHAN P, et al. TREM2 activation attenuates neuroinflammation and neuronal apoptosis via PI3K/Akt pathway after intracerebral hemorrhage in mice[J]. *J Neuroinflammation*, 2020, 17(1): 168-176.

[20] WEEHUIZEN T A, HOMMES T J, LANKELMA J M, et al. Triggering receptor expressed on myeloid cells (TREM)-2 impairs host defense in experimental melioidosis[J]. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016, 10(6): 4747-4756.

(收稿日期: 2023-03-16 修回日期: 2023-06-26)

(上接第 2750 页)

[14] 李静. miR-331-3p 在恶性肿瘤中的研究进展[J]. *实用肿瘤学杂志*, 2018, 32(2): 125-129.

[15] BI W, YANG M, XING P, et al. MicroRNA miR-331-3p suppresses osteosarcoma progression via the Bcl-2/Bax and Wnt/ β -Catenin signaling pathways and the epithelial-mesenchymal transition by targeting N-acetylglucosaminyltransferase I (MGAT1) [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(6): 14159-14174.

[16] SHA H, GAN Y, XU F, et al. MicroRNA-381 in human cancer: Its involvement in tumour biology and clinical applications potential[J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26(4): 977-989.

[17] XIA B, WANG L, FENG L, et al. Knockdown of long noncoding RNA CAT104 inhibits the proliferation, migration, and invasion of human osteosarcoma cells by regulating microRNA-381[J]. *Oncol Res*, 2018, 27(1): 89-98.

[18] YU Y Z, MU Q, REN Q, et al. miR-381-3p suppresses breast cancer progression by inhibition of epithelial-mesenchymal transition[J]. *World J Surg Oncol*, 2021, 19(1): 230.

[19] BOLANDGHAMAT POUR Z, NOURBAKHS M, MO-USAVIDADEH K, et al. Up-regulation of miR-381 inhibits NAD $^{+}$ salvage pathway and promotes apoptosis in breast cancer cells[J]. *EXCLI J*, 2019, 18: 683-696.

[20] YU Q, LI Y, PENG S, et al. Exosomal-mediated transfer of OIP5-AS1 enhanced cell chemoresistance to trastuzumab in breast cancer via up-regulating HMGB3 by sponging miR-381-3p[J]. *Open Med (Wars)*, 2021, 16(1): 512-525.

(收稿日期: 2023-04-18 修回日期: 2023-07-16)