

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.06.013
文章编号: 1005-8982 (2022) 06-0074-06

临床研究·论著

乳腺癌组织 miR-92a、KLF4 mRNA 的表达 及与临床病理参数、预后的关系*

胡学丽, 范先成

(长沙市第一医院 乳甲外科, 湖南 长沙 410005)

摘要: **目的** 探讨乳腺癌组织中 miRNA-92a、KLF4 mRNA 的表达及与临床病理参数、预后的关系。**方法** 选取 2014 年 1 月—2016 年 9 月长沙市第一医院乳甲外科收治的 124 例乳腺癌患者。qRT-PCR 检测癌组织和距离 > 5 cm 的癌旁组织中 miR-92a、KLF4 mRNA 表达; Pearson 相关性分析乳腺癌组织中 miR-92a mRNA 表达与 KLF4 mRNA 表达的相关性; 绘制不同 miR-92a、KLF4 mRNA 表达乳腺癌患者的生存曲线; 多因素 Cox 回归分析乳腺癌患者预后不良影响因素。**结果** 癌组织 miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量高于癌旁组织 ($P < 0.05$)。Pearson 相关性分析显示, 乳腺癌组织中 miR-92a 与 KLF4 mRNA 表达呈正相关 ($r = 0.612, P < 0.05$)。临床分期 III、IV 期和有淋巴结转移患者的 miR-92a、KLF4 mRNA 表达水平高于临床分期 I、II 期和无淋巴结转移患者 ($P < 0.05$)。不同年龄、肿瘤直径、分化程度、雌激素受体、孕激素受体患者 miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量高表达患者累积生存率低于低表达患者 ($P < 0.05$)。多因素 Cox 回归分析显示, 临床分期 III、IV 期 [$\hat{HR} = 3.716 (95\% \text{ CI}: 1.765, 7.826)$]、淋巴结转移 [$\hat{HR} = 3.021 (95\% \text{ CI}: 1.341, 6.803)$]、miR-92a ≥ 1.627 [$\hat{HR} = 3.401 (95\% \text{ CI}: 1.358, 8.515)$]、KLF4 mRNA ≥ 2.270 [$\hat{HR} = 2.059 (95\% \text{ CI}: 1.026, 4.133)$] 是乳腺癌患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。**结论** 乳腺癌组织中 miR-92a、KLF4 mRNA 高表达与临床分期、淋巴结转移有关, 可能成为乳腺癌预后的标志物。

关键词: 乳腺癌; 微小 RNA-92a; Krüppel 样因子 4; 治疗结果

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Expressions of miR-92a and KLF4 mRNA in breast cancer tissues and their relationship with pathological parameters and prognosis*

Xue-li Hu, Xian-cheng Fan

(Department of Breast and Thyroid Surgery, The First Hospital of Changsha,
Changsha, Hunan 410005, China)

Abstract: Objective To investigate the expressions of microRNA (miRNA)-92a and Krüppel-like factor 4 (KLF4) mRNA in breast cancer tissues and their relationship with pathological parameters and prognosis. **Methods** A total of 124 breast cancer patients admitted to our hospital from January 2014 to September 2016 were selected. The expressions of miR-92a and KLF4 mRNA in cancer tissues and adjacent tissues more than 5 cm away from the tumor edge were detected by qRT-PCR. Pearson correlation analysis was used to investigate the correlation between the expression of miR-92a and that of KLF4 mRNA in breast cancer tissues. Survival curves of breast cancer patients with different expressions of miR-92a and KLF4 mRNA were plotted, and multivariable Cox regression analysis was performed to determine the factors affecting the prognosis in breast cancer patients. **Results** The relative

收稿日期: 2021-11-05

* 基金项目: 湖南省卫健委指导课题 (No: 20200301)

[通信作者] 范先成, E-mail: fuwanaqiongwu@163.com

expressions of miR-92a and KLF4 mRNA in breast cancer tissues were higher than those in adjacent tissues ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that there was a positive correlation between miR-92a and KLF4 mRNA expression in breast cancer tissues ($r = 0.612, P < 0.05$). The expression levels of miR-92a and KLF4 mRNA in patients with stage III and IV tumors as well as lymph node metastasis were higher than those in patients with stage I and II and without lymph node metastasis ($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression levels of miR-92a and KLF4 mRNA in patients with different age, tumor diameter, degree and of differentiation, and the in those with breast cancer positive or negative for estrogen receptor and progesterone receptor ($P > 0.05$). The accumulative survival rates of patients with high expressions of miR-92a and KLF4 mRNA were lower than those of patients with low expressions of miR-92a and KLF4 mRNA. Multivariable Cox regression analysis showed that stage IV and III tumors [$\hat{HR} = 3.716, (95\%CI: 1.765, 7.826)$], lymph node metastasis [$\hat{HR} = 3.021, (95\% CI: 1.341, 6.803)$], miR-92a ≥ 1.627 [$\hat{HR} = 3.401, (95\% CI: 1.358, 8.515)$], and KLF4 mRNA ≥ 2.270 [$\hat{HR} = 2.059, (95\% CI: 1.026, 4.133)$] were risk factors for poor prognosis in breast cancer patients ($P < 0.05$). **Conclusions** High expressions of miR-92a and KLF4 mRNA in breast cancer tissues are associated with TNM stage and lymph node metastasis, and may be potential biomarkers for assessing breast cancer prognosis.

Keywords: breast cancer; microRNA-92a; Krüppel-like factor 4; therapeutic outcome

乳腺癌是女性最常见且病死率最高的恶性肿瘤, 2020年全球新发乳腺癌病例226.1万, 死亡68.5万, 我国新发乳腺癌病例41.6万, 死亡11.7万, 严重威胁女性生命健康^[1]。近年来乳腺癌的治疗取得较大进展, 其预后相对肺癌、结直肠癌、肝癌等恶性肿瘤更好, 但3%~10%的乳腺癌患者在确诊时已经存在转移, 30%早期乳腺癌可进展为晚期乳腺癌, 其5年生生存率 $< 20\%$ ^[2-3]。因此, 有必要进一步研究乳腺癌生物学和分子机制, 识别乳腺癌新的治疗靶点。miRNA是一种单链非编码内源性RNA分子, 能调控靶基因表达, 参与肿瘤的发生、发展^[4]。研究报道, miR-92a在肝细胞癌、胃癌等恶性肿瘤中异常表达, 与癌细胞增殖、迁移、侵袭有关^[5-6]。细胞周期调控异常、上皮间质转化、肿瘤干细胞样特性维持在肿瘤发生、发展中发挥重要作用, KLF4是一种锌指结构转录因子, 其参与调控细胞周期、上皮间质转化、肿瘤干细胞样特性等。有研究报道KLF4参与卵巢癌、胃癌等恶性肿瘤进展^[7-8], 且miR-92a、KLF4 mRNA在乳腺癌组织中表达上调^[9-10]。本文探讨miR-92a、KLF4在乳腺癌组织中的表达及与临床病理参数、预后的关系, 现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2014年1月—2016年9月长沙市第一医院乳甲外科收治的124例乳腺癌患者。收集患者癌组

织和距癌组织 > 5 cm的癌旁组织。患者年龄32~72岁, 平均 (50.54 ± 8.68) 岁; 肿瘤直径 ≥ 5 cm有45例, < 5 cm有79例; 分化程度: 低分化47例, 中高分化77例; 雌激素受体阳性66例, 阴性58例; 孕激素受体阳性74例, 阴性50例; 临床分期^[11]: I、II期83例, III、IV期41例; 有淋巴结转移44例, 无淋巴结转移80例。纳入标准: ①经术后病理检查确诊为乳腺癌; ②初诊, 未接受任何抗肿瘤治疗; ③病理资料和随访资料完整; ④患者及家属均知情同意。排除标准: ①合并其他肿瘤; ②年龄 < 18 岁; ③严重心、肝、肾等脏器疾病; ④全身感染性疾病。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法

从液氮中取出50 mg癌组织、癌旁组织研磨, 使用Trizol试剂盒提取总RNA, Nardrop验证cDNA浓度及纯度, 将OD260/OD280调整为1.8~2.0, TaKaRa试剂盒转录合成cDNA, 使用qRT-PCR试剂盒进行qRT-PCR扩增。miR-92a正向引物: 5'-GATCTGGAT TGATATCAT-3', 反向引物: 5'-TTCGAATGAGGACTA ATA-3', 分别为18 bp和20 bp; KLF4正向引物: 5'-ATGGCTGGAATACATGCT-3', 反向引物: 5'-ACTCGTAAGCCTGTGCAG-3', 分别为21 bp和22 bp; miR-92a内参U6正向引物: 5'-TTACTGATTTCGCTAGC AT-3', 反向引物: 5'-CCGATTCTACGCTCGTGA-3', 分别为21 bp和25 bp; KLF4内参GAPDH正向引物: 5'-GAGCCTTGAAGACTTGAT-3', 反向引物: 5'-CTACGGACGACTCTGAAT-3', 分别为19 bp和20 bp。

反应体系: 5.0 μL SYBR Premix Ex Taq, 0.2 μL 引物, 0.2 μL ROX 参考染料, 1.0 μL cDNA 模板, 3.4 μL 经 DEPC 处理水。反应条件: 95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 90 s, 95 $^{\circ}\text{C}$ 变性 30 s, 63 $^{\circ}\text{C}$ 退火 30 s, 72 $^{\circ}\text{C}$ 延伸 15 s, 共 40 个循环, 采用 $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 法计算各组织中 miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量。

1.3 随访

患者出院后通过门诊或电话随访 5 年, 截止至 2021 年 9 月, 随访终点为治疗后至任何原因导致死亡的时间或随访截止的时间。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 26.0 统计软件, 计数资料以例 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 相关性分析用 Pearson 法; Kaplan-Meier 法绘制生存曲线, 比较用 Log-rank χ^2 检验; 多因素 Cox 回归模型分析患者预后不良的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组织与癌旁组织中 miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量及其相关性

乳腺癌组织中 miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量分别为 (1.627 ± 0.436) 和 (2.270 ± 0.569), 癌旁组织分别为 (1.007 ± 0.192) 和 (1.104 ± 0.144), 癌组织和癌旁组织中 miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($t = 13.910$ 和 21.227 , 均 $P = 0.000$), 癌组织高于癌旁组织。 Pearson 相关性分析显示, 乳腺癌组织中 miR-92a mRNA 与 KLF4 mRNA

表达呈正相关 ($r = 0.612$, $P = 0.000$)。见图 1。

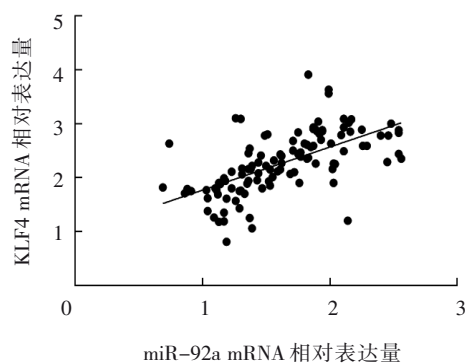


图 1 相关性散点图

2.2 不同临床病理特征乳腺癌患者的 miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量比较

不同临床分期、有无淋巴结转移乳腺癌患者 miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 临床分期 III、IV 期和有淋巴结转移患者的 miR-92a、KLF4 mRNA 表达水平高于临床分期 I、II 期和无淋巴结转移患者。不同年龄、肿瘤直径、分化程度、雌激素受体、孕激素受体患者 miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

2.3 miR-92a、KLF4 mRNA 表达与乳腺癌患者生存率的关系

乳腺癌患者累积生存率为 70.97%, 以 miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量均值 (分别为 1.627 和 2.270) 为基准将患者分为高表达、低表达。高 miR-92a 表达患者 (55 例) 和高 KLF4 mRNA 表达患者 (58 例) 的累积生存率分别为 58.18% (32/55)、60.34% (35/58), 低 miR-92a 表达患者 (69 例)、低 KLF4

表 1 不同临床病理特征乳腺癌患者的 miR-92a、KLF4 mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	miR-92a mRNA	t 值	P 值	KLF4 mRNA	t 值	P 值
年龄							
≥ 50 岁	50	1.667 ± 0.379	0.858	0.393	2.298 ± 0.568	0.454	0.651
< 50 岁	74	1.596 ± 0.476			2.249 ± 0.573		
肿瘤直径							
≥ 5 cm	45	1.696 ± 0.422	1.368	0.174	2.332 ± 0.636	0.930	0.354
< 5 cm	79	1.583 ± 0.441			2.230 ± 0.521		
分化程度							
低分化	47	1.707 ± 0.429	1.657	0.100	2.370 ± 0.607	1.577	0.118
中、高分化	77	1.571 ± 0.435			2.200 ± 0.534		

续表 1

临床病理特征	n	miR-92a mRNA	t 值	P 值	KLF4 mRNA	t 值	P 值
雌激素受体							
阳性	66	1.674 ± 0.403	1.339	0.183	2.334 ± 0.586	1.403	0.163
阴性	58	1.564 ± 0.474					
孕激素受体							
阳性	74	1.675 ± 0.416	1.604	0.112	2.337 ± 0.568	1.726	0.087
阴性	50	1.539 ± 0.463					
临床分期							
I、II 期	83	1.543 ± 0.397	-3.570	0.001	2.152 ± 0.512	-3.835	0.000
III、IV 期	41	1.854 ± 0.460					
淋巴结转移							
有	44	1.829 ± 0.444	4.188	0.000	2.526 ± 0.589	4.055	0.000
无	80	1.501 ± 0.382					

mRNA 表达患者 (66 例) 分别为 81.16% (56/69)、80.30% (53/66), 经 Log-rank χ^2 检验, 差异有统计学意义

($\chi^2=8.833, 8.652$, 均 $P=0.003$), 高表达患者低于低表达患者。见图 2。

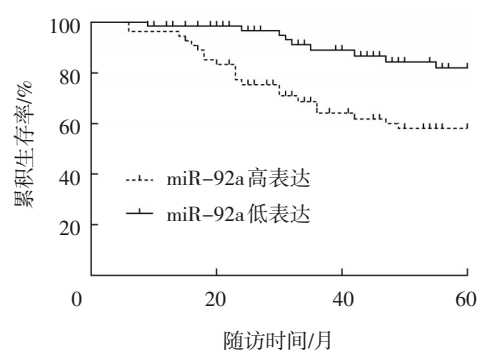
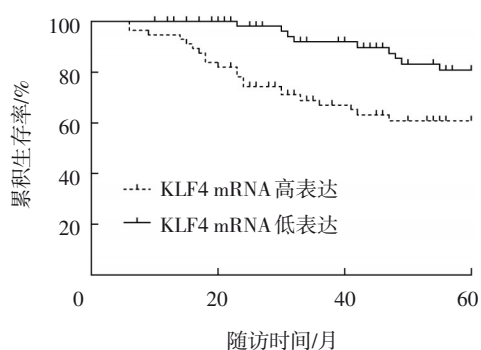


图 2 高、低 miR-92a、KLF4 mRNA 表达乳腺癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线

2.4 乳腺癌患者预后不良影响因素的多因素 Cox 回归分析

以低分化肿瘤 (是=1, 否=0)、临床分期 III、IV 期 (是=1, 否=0)、淋巴结转移 (是=1, 否=0)、miR-92a ($\geq 1.627=1, < 1.627=0$) 和 KLF4 mRNA ($\geq 2.270=1, < 2.270=0$) 作为自变量, 以是否死亡作为因变量 (是=1, 否=0), 进行多因素 Cox 回归分析。结果显示, 临床

分期 III、IV 期 [$\hat{HR}=3.716$ (95% CI: 1.765, 7.826)], 淋巴结转移 [$\hat{HR}=3.021$ (95% CI: 1.341, 6.803)], miR-92a mRNA 相对表达量 ≥ 1.627 [$\hat{HR}=3.401$ (95% CI: 1.358, 8.515)], KLF4 mRNA 相对表达量 ≥ 2.270 [$\hat{HR}=2.059$ (95% CI: 1.026, 4.133)] 是乳腺癌患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 乳腺癌患者预后不良影响因素的多因素 Cox 回归分析参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	P 值	\hat{HR}	95% CI	
						下限	上限
低分化肿瘤	0.857	0.493	3.020	0.082	2.356	0.896	6.194
临床分期 III、IV 期	1.313	0.380	11.936	0.001	3.716	1.765	7.826
淋巴结转移	1.015	0.414	7.122	0.008	3.021	1.341	6.803
miR-92a 相对表达量 ≥ 1.627	1.224	0.468	6.831	0.009	3.401	1.358	8.515
KLF4 mRNA 相对表达量 ≥ 2.270	0.722	0.355	4.127	0.042	2.059	1.026	4.133

3 讨论

乳腺癌主要由乳腺上皮细胞增殖失控进而恶变形成,是严重影响女性身心健康的恶性肿瘤,其发生、发展与多种基因异常表达密切相关,近年来手术、放疗、化疗、靶向治疗、免疫治疗等多学科综合治疗策略极大地改善了患者的预后,但晚期乳腺癌仍然难以治愈^[3]。同时放疗作为降低保乳手术和高危乳房切除患者复发和延长生存期的重要手段,在治疗过程中也易出现获得性抵抗,导致乳腺癌复发或转移^[12]。肿瘤是多基因、多机制共同参与的复杂过程,近年来分子生物学发展为肿瘤治疗提供了新的途径,但乳腺癌在基因水平上的治疗仍然缺乏有力证据,有必要进一步探索乳腺癌增殖、转移、复发相关机制,对完善乳腺癌治疗策略和评估乳腺癌患者预后具有重要意义。

miRNA是一类内源性长约18~25个核苷酸的非编码单链小分子RNA,可在3'-非翻译区与靶基因的mRNA结合,导致靶基因转录后沉默,从而调控靶基因的表达,在包括乳腺癌在内多种肿瘤中发挥癌基因或抑癌基因功能^[4]。如miR-370-5p能靶向下调LUC7样3前体剪接因子抑制乳腺癌细胞增殖和侵袭能力^[13]。miR-92a为高度保守的miR-17-92基因簇一员,位于人染色体13q31.3。近年研究表明其参与多种恶性肿瘤进展,如ZHENG等^[14]报道,miR-92a在前列腺癌中表达上调,能通过调控第10号染色体缺失的磷酸酶及张力蛋白同源基因/蛋白激酶B信号通路促进前列腺癌细胞增殖、迁移和侵袭。WANG等^[15]研究报道,miR-92a在宫颈癌中表达上调,其通过下调磷脂酰肌醇-3激酶调节亚基1促进宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭。本研究结果显示,乳腺癌组织中miR-92a表达与临床分期和淋巴结转移有关,其机制可能与miR-92a能靶向抑制BTG2。BTG2是BTG/TOB基因家族一员,作为肿瘤抑制因子参与癌细胞多种生物学行为,能通过调节哺乳动物雷帕霉素靶标、磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶B等信号通路抑制乳腺癌细胞发生、发展^[16]。HUANG等^[17]研究报道,miR-92a能靶向抑制BTG2表达促进乳腺癌细胞增殖和转移。本研究结果显示,与低miR-92a mRNA表达患者比较,高miR-92a mRNA表达患者生存率显著降低,多因素Cox回归也显示,miR-92a mRNA相对表达量 ≥ 1.627

患者死亡风险增加3.401倍,说明miR-92a mRNA表达上调与乳腺癌患者预后不良密切相关,可能成为评估乳腺癌预后的标志物。

锌指蛋白是人体最大的转录家族,其促癌或抑癌作用参与恶性肿瘤发生、发展^[18]。KLF4是一种含锌指修饰结构的蛋白,可通过结合CACCC元件和其他DNA序列调节基因表达,由于KLF4具备转录抑制和激活2种结构域,因此可以正向或负向调节下游靶基因,在肿瘤进展过程中发挥促癌或抑癌作用。如KLF4 mRNA在胰腺癌中表达下调,上调KLF4 mRNA表达能抑制胰腺癌细胞生长和转移^[19]。但在非霍奇金淋巴瘤中,KLF4 mRNA表达上调与非霍奇金淋巴瘤细胞化疗抗性、迁移和生存率降低密切相关^[20]。本研究结果显示,乳腺癌组织中KLF4表达与临床分期和淋巴结转移有关,说明KLF4表达升高与乳腺癌恶性进展有关,其机制可能与KLF4能通过维持肿瘤干细胞样特性有关。肿瘤干细胞具备自我复制和多细胞分化等能力,是促进肿瘤转移、复发的肿瘤细胞。目前研究认为,KLF4的抑癌作用主要与KLF4能抑制上皮-间质转化有关,而促癌作用与其能通过维持正常干细胞与肿瘤干细胞的端粒酶活性,进而维持肿瘤干细胞样特性有关^[21-22]。近年多项研究也显示,抑制KLF4表达能抑制乳腺癌细胞干细胞特征,增强药物治疗作用^[23-24]。本研究结果显示,与低KLF4 mRNA表达患者比较,高KLF4 mRNA表达患者生存率显著降低,多因素Cox回归也显示,KLF4 mRNA相对表达量 ≥ 2.270 患者死亡风险增加2.059倍,说明KLF4 mRNA表达上调与乳腺癌患者预后不良密切相关,也可能成为评估乳腺癌预后的标志物。本研究结果还显示,乳腺癌组织中miR-92a与KLF4 mRNA表达呈正相关,说明miR-92a与KLF4共同参与了乳腺癌恶性进展,可能与KLF4为miR-92a的下游调控靶点有关。

综上所述,乳腺癌组织中miR-92a、KLF4 mRNA高表达,与临床分期、有无淋巴结转移有关。但本研究样本量较少,未从细胞学上分析miR-92a、KLF4对乳腺癌细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响,还有待进一步研究。

参 考 文 献 :

- [1] CAO W, CHEN H D, YU Y W, et al. Changing profiles of cancer

- burden worldwide and in China: a secondary analysis of the global cancer statistics 2020[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2021, 134(7): 783-791.
- [2] 陈莉莉,石菊芳,刘玉琴,等.基于人群的乳腺癌预后参数研究现状[J].*中华乳腺病杂志(电子版)*,2018,12(6):370-372.
- [3] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专家委员会,中国抗癌协会乳腺癌专业委员会,中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会.中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020版)[J].*中华肿瘤杂志*,2020,42(10):781-797.
- [4] 管明秀,张文成,李铮,等.外泌体在肿瘤诊疗中的研究进展[J].*中国现代医学杂志*,2021,31(16):53-58.
- [5] WANG L B, CUI M X, QU F Z, et al. miR-92a-3p promotes the malignant progression of hepatocellular carcinoma by mediating the pi3k/akt/mtor signaling pathway[J]. *Curr Pharm Des*, 2021, 27(29): 3244-3250.
- [6] LIU L C, DAI A N, ZHANG Z, et al. LncRNA pitpna-as1 promotes gastric cancer by increasing SOX4 expression via inhibition of miR-92a-3p[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(17): 21191-21201.
- [7] WANG K, WANG Y Y, WANG Y J, et al. EIF5A2 enhances stemness of epithelial ovarian cancer cells via a e2f1/KLF4 axis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 186.
- [8] LIU Z X, WU X, TIAN Y Y, et al. Pylori infection induces CXCL8 expression and promotes gastric cancer progress through downregulating KLF4[J]. *Mol Carcinog*, 2021, 60(8): 524-537.
- [9] MOI L, BRAATEN T, AL-SHIBLI K, et al. Differential expression of the miR-17-92 cluster and miR-17 family in breast cancer according to tumor type; results from the Norwegian Women and Cancer (NOWAC) study[J]. *J Transl Med*, 2019, 17(1): 334.
- [10] 黄胜超,邱璞,陈英毓,等.真核细胞起始因子4E和Krüppel样因子4在乳腺癌的表达及其临床意义[J].*中华实验外科杂志*,2021,38(4):623-625.
- [11] EDGE S B, BYND D R, COMPTON C C, et al. *AJCC cancer staging manual*[M]. 7th. New York: Springer, 2010: 347-376.
- [12] 中国医师协会放射肿瘤治疗医师分会.乳腺癌放射治疗指南(中国医师协会2020版)[J].*中华放射肿瘤学杂志*,2021,30(4):321-342.
- [13] SANG K, YI T B, HUANG X X, et al. miR-370-5p inhibits the progression of breast cancer via targeting luc7l3[J]. *J Recept Signal Transduct Res*, 2021, 41(5): 442-450.
- [14] ZHENG Y S, YANG L F, WU X L, et al. miR-92a promotes proliferation and inhibits apoptosis of prostate cancer cells through the pten/akt signaling pathway[J]. *Libyan J Med*, 2021, 16(1): 1971837.
- [15] WANG Y J, CHEN A, ZHENG C Y, et al. miR-92a promotes cervical cancer cell proliferation, invasion, and migration by directly targeting pik3r1[J]. *J Clin Lab Anal*, 2021, 35(8): e23893.
- [16] SUNDARAMOORTHY S, DEVANAND P, RYU M S, et al. Tis21/btg2 inhibits breast cancer growth and progression by differential regulation of mTORc1 and mtorc2-akt1-nfat1-phlpp2 signaling axis[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(8): 1445-1462.
- [17] HUANG J H, ZHOU Q H, CHEN C C, et al. microRNA miR-92a-3p regulates breast cancer cell proliferation and metastasis via regulating B-cell translocation gene 2 (BTG2) [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(1): 2033-2044.
- [18] 李缪祎,杨红健.锌指蛋白调控乳腺癌增殖的研究进展[J].*肿瘤学杂志*,2020,26(11):991-994.
- [19] GANGULY K, KRISHN S R, RACHAGANI S, et al. Secretory mucin 5ac promotes neoplastic progression by augmenting klf4-mediated pancreatic cancer cell stemness[J]. *Cancer Res*, 2021, 81(1): 91-102.
- [20] MORALES-MARTINEZ M, VEGA G G, NERI N, et al. microRNA-7 regulates migration and chemoresistance in non-hodgkin lymphoma cells through regulation of KLF4 and yy1[J]. *Front Oncol*, 2020, 10: 588893.
- [21] SUBBALAKSHMI A R, SAHOO S, MCMULLEN I, et al. KLF4 induces mesenchymal-epithelial transition (met) by suppressing multiple emt-inducing transcription factors[J]. *Cancers (Basel)*, 2021, 13(20): 5135.
- [22] GHALEB A M, YANG V W. Krüppel-like factor 4 (KLF4): what we currently know[J]. *Gene*, 2017, 611: 27-37.
- [23] TRUONG V N, NGUYEN Y T, CHO S K. Ampelopsin suppresses stem cell properties accompanied by attenuation of oxidative phosphorylation in chemo- and radio-resistant mda-mb-231 breast cancer cells[J]. *Pharmaceuticals (Basel)*, 2021, 14(8): 794.
- [24] WEI Y L, LI H, QU Q X. miR-484 suppresses endocrine therapy-resistant cells by inhibiting KLF4-induced cancer stem cells in estrogen receptor-positive cancers[J]. *Breast Cancer*, 2021, 28(1): 175-186.

(李科 编辑)

本文引用格式: 胡学丽,范先成.乳腺癌组织 miR-92a、KLF4 mRNA 的表达及与临床病理参数、预后的关系[J].*中国现代医学杂志*,2022,32(6):78-83.

Cite this article as: HU X L, FAN X C. Expressions of miR-92a and KLF4 mRNA in breast cancer tissues and their relationship with pathological parameters and prognosis[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(6): 74-79.