

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.05.002
文章编号: 1005-8982 (2023) 05-0009-07

乳腺肿瘤专题·论著

血清 microRNA-186-5p、microRNA-328-5p 表达和乳腺癌患者临床病理特征与新辅助 化疗效果的关系*

莫丹, 陈喜裕, 何婕, 李新宁

(广西壮族自治区妇幼保健院 乳腺科, 广西 南宁 530000)

摘要: **目的** 探讨血清 microRNA-186-5p (miR-186-5p)、microRNA-328-5p (miR-328-5p) 表达和乳腺癌患者临床病理特征与新辅助化疗效果的关系。**方法** 选取2019年2月—2022年2月广西壮族自治区妇幼保健院收治的乳腺癌患者105例作为乳腺癌组, 另随机选取该院与乳腺癌患者年龄相匹配的57例健康体检女性作为对照组。乳腺癌患者均接受新辅助化疗, 根据化疗反应分为耐药组(30例)和敏感组(75例)。qRT-PCR检测血清 miR-186-5p、miR-328-5p 表达, 比较不同临床病理特征乳腺癌患者血清 miR-186-5p、miR-328-5p 表达的差异, 比较耐药组和敏感组血清 miR-186-5p、miR-328-5p 表达的差异。多因素 Logistic 逐步回归分析影响乳腺癌患者新辅助化疗效果的因素。绘制受试者工作特征(ROC)曲线, 分析 miR-186-5p、miR-328-5p 预测乳腺癌患者对新辅助化疗效果的价值。**结果** 乳腺癌组血清 miR-186-5p、miR-328-5p mRNA 相对表达量低于对照组($P < 0.05$)。T₃、T₄期、N₁₋₃期、HER2阳性乳腺癌患者血清 miR-186-5p、miR-328-5p mRNA 相对表达量低于T₂期、N₀期、HER2阴性乳腺癌患者($P < 0.05$)。耐药组血清 miR-186-5p、miR-328-5p mRNA 相对表达量低于敏感组($P < 0.05$)。T₃、T₄期、N₁₋₃期占比高于敏感组($P < 0.05$)。N分期[OR=3.497(95% CI: 1.737, 7.041)]、miR-186-5p[OR=1.680(95% CI: 1.169, 2.415)]、miR-328-5p[OR=1.519(95% CI: 1.134, 2.034)]是影响乳腺癌患者新辅助化疗耐药的危险因素($P < 0.05$)。ROC曲线分析结果显示, miR-186-5p、miR-328-5p及两者联合预测乳腺癌患者新辅助化疗效果的敏感性分别为76.67%(95% CI: 0.553, 0.856)、70.00%(95% CI: 0.510, 0.808)、90.00%(95% CI: 0.768, 0.977), 特异性分别为74.67%(95% CI: 0.528, 0.831)、76.00%(95% CI: 0.544, 0.840)、90.67%(95% CI: 0.776, 0.984)。**结论** 乳腺癌患者血清 miR-186-5p、miR-328-5p 表达下调, 可能与乳腺癌患者临床病理特征及化疗耐药有关, 均可作为新辅助化疗疗效评估的标志物。

关键词: 乳腺癌; 临床特征; 新辅助化疗; microRNA-186-5p、microRNA-328-5p

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Relationship of serum microRNA-186-5p and microRNA-328-5p expression with clinical characteristics and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients*

Mo Dan, Chen Xi-yu, He Jie, Li Xin-ning

(Department of Breast Surgery, Maternity and Child Health Care of Guangxi Zhuang Autonomous Region,
Nanning, Guangxi 530000, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship of serum microRNA-186-5p (miR-186-5p) and

收稿日期: 2022-11-20

* 基金项目: 广西壮族自治区卫生健康委员会课题(No:Z20210365)

[通信作者] 李新宁, E-mail: hq56930@163.com

microRNA-328-5p (miR-328-5p) expression with clinical characteristics and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. **Methods** One hundred and five breast cancer patients (breast cancer group) and 57 healthy volunteers (control group) admitted to our hospital from February 2019 to February 2022 were selected. All breast cancer patients received neoadjuvant chemotherapy and were divided into resistant group ($n = 30$) and sensitive group ($n = 75$) according to the response to chemotherapy. Venous blood samples were collected from breast cancer patients before chemotherapy (on the physical examination day of the control group) to detect the expression of serum miR-186-5p and miR-328-5p, and the expression differences of serum miR-186-5p and miR-328-5p in breast cancer patients with different clinical characteristics and chemotherapy response were compared. Stepwise multivariate logistic regression analysis was used to analyze the factors of neoadjuvant chemotherapy efficacy in breast cancer patients, and the receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the value of miR-186-5p and miR-328-5p in predicting the response of breast cancer to neoadjuvant chemotherapy. **Results** The expression of serum miR-186-5p and miR-328-5p of breast cancer group was lower than that of control group ($P < 0.05$). The expression of serum miR-186-5p and miR-328-5p in breast cancer patients with stage T_3 , T_4 , N_{1-3} and HER2-positive was lower than that in breast cancer patients with stage T_2 , N_0 and HER2-negative ($P < 0.05$). The expression of miR-186-5p and miR-328-5p in the resistant group was lower than that in the sensitive group, and the proportion of stage T_{3-4} and stage N_{1-3} was higher than that of sensitive group ($P < 0.05$). Stage N_{1-3} [$\hat{OR} = 3.497$ (95% CI: 1.737, 7.041)], high expression of miR-186-5p [$\hat{OR} = 1.680$ (95% CI: 1.169, 2.415)], and high expression of miR-328-5p [$\hat{OR} = 1.519$ (95% CI: 1.134, 2.034)] were risk factors for neoadjuvant chemotherapy resistance in breast cancer patients ($P < 0.05$). ROC curve results showed that the sensitivity of miR-186-5p, miR-328-5p, and their combination to predict neoadjuvant chemotherapy response in breast cancer patients were 76.67% (95% CI: 0.553, 0.856), 70.00% (95% CI: 0.510, 0.808), 90.00% (95% CI: 0.768, 0.977), and the specificity were 74.67% (95% CI: 0.528, 0.831), 76.00% (95% CI: 0.544, 0.840), 90.67% (95% CI: 0.776, 0.984), respectively. **Conclusions** The down-regulation of serum miR-186-5p and miR-328-5p in breast cancer patients may be related to clinicopathological characteristics and chemotherapy resistance of breast cancer patients, which can be used as markers to evaluate the efficacy of neoadjuvant chemotherapy.

Keywords: breast neoplasms; clinical features; neoadjuvant therapy; microRNA-186-5p; microRNA-328-5p

乳腺癌是全球最常见的恶性肿瘤之一，也是女性因肿瘤死亡的第二大原因，新辅助化疗是局部进展期乳腺癌治疗的主要手段，尽管化疗药物不断改进，但化疗耐药依然是临床面临的一个重要挑战，严重影响患者预后^[1]。化疗耐药机制复杂，目前研究^[2]报道microRNA在调节肿瘤细胞对药物的耐药性和敏感性方面发挥重要作用。有研究^[3]显示，microRNA-186-5p(miR-186-5p)可靶向胚胎发育调节因子抑制非小细胞肺癌细胞对顺铂耐药，并抑制耐药性癌细胞增殖、迁移及侵袭。MicroRNA-328-5p(miR-328-5p)可转录调控赖氨酰氧化酶样蛋白-2表达，有助于结直肠癌细胞对5-氟尿嘧啶治疗的抵抗^[4]。miR-186-5p、miR-328-5p表达与乳腺癌患者化疗耐药是否有关尚不清楚。本研究通过检测乳腺癌患者血清miR-186-5p、miR-328-5p表达，分析其与乳腺癌患者临床病理特征和化疗耐药的关系，以期临床乳腺癌治疗提供参考，现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2019年2月—2022年2月广西壮族自治区妇幼保健院乳腺癌患者105例作为乳腺癌组，另随机选取该院与乳腺癌患者年龄相匹配的57例健康体检女性作为对照组。乳腺癌组年龄47~62岁，平均 (55.12 ± 7.09) 岁；绝经62例；T分期： T_2 36例， T_3 41例， T_4 28例；N分期： N_0 63例， N_1 25例， N_2 17例；病理类型：浸润性导管癌92例，其他13例；雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性51例，孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性50例，人表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor-2, HER2)阳性46例。对照组年龄45~64岁，平均 (55.91 ± 7.38) 岁；绝经32例。两组年龄、绝经比较，差异无统计学意义($P > 0.05$)。纳入标准：①经活检穿刺组织病理学证实为乳腺癌；②拟行新辅助化疗；③单侧乳腺癌；④术前未接受放化疗。排除标准：①合并严重肝、肺、肾功能障碍；②合并其他部

位恶性肿瘤;③发生远处转移,接受保守治疗者;④合并神经系统或精神疾病。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者及其家属签署同意书。

1.2 化疗方案

乳腺癌患者均接受新辅助化疗,按照《中国临床肿瘤学会乳腺癌诊疗指南(2017.V1)》^[5]的治疗方案进行。HER-2阴性患者接受8个周期的ACT方案化疗:第1天环磷酰胺(注册证号:JX20100188,规格:0.2 g/支,美国百特国际有限公司)600 mg/m²+吡柔比星(国药准字:H20045983,规格:10 mg/瓶,浙江瀚晖制药有限公司)60 mg/m²静脉滴注,21 d为1个周期,共化疗4个周期。4周期后第1天给予多西他赛(国药准字:H20193016,规格:20 mg/支,四川汇宇制药股份有限公司)100 mg/m²静脉滴注,21 d为1个周期,共化疗4个周期。HER-2阳性患者接受8个周期的ACTH方案化疗:第1天环磷酰胺600 mg/m²+吡柔比星60 mg/m²静脉滴注,21 d为1个周期,共化疗4个周期。4周期后第1天给予多西他赛100 mg/m²+曲妥珠单抗(注册证号:BS20020036,规格:440 mg,瑞士罗氏公司)8 mg/kg静脉滴注,21 d为1个周期,共化疗4个周期。治疗结束后参考实体瘤疗效评价标准RECIST(1.1版)^[6]评价疗效:以客观缓解(病灶完全消失,任何病理性淋巴结的短轴值必须<10 mm),部分缓解(所有可测量目标病灶的直径总和低于基线≥30%),疾病稳定(以目标病灶半径的总和最小值为参照,既达不到客观缓解、部分缓解标准、也达不到疾病进展标准)为敏感,以疾病进展(病灶增大>25%或出现新病灶)为耐药,根据化疗反应分为耐药组30例,敏感组75例。

1.3 qRT-PCR检测血清miR-186-5p、miR-328-5p表达

所有患者均于新辅助化疗前采集静脉血3 mL,对照组于体检当日采集。采集后的静脉血注入干燥试管,待凝固后取上层液离心(3 000 r/min,5 min,半径10 cm)分离血清,上机检测。TRIzol法提取细胞总RNA,用紫外分光光度计分别在260 nm和280 nm处检测吸光度,260/280 nm吸光度比值为1.8~2.0,取该比值区间的RNA进行后续实验,用M-MLV逆转录酶将其逆转录为cDNA。逆转录反应条件:15℃ 30 min,45℃ 30 min,85℃ 5 min灭活。qRT-PCR检测miR-186-5p、miR-328-5p mRNA相对表达

量,反应体系:cDNA 1 μL,正反向引物各0.4 μL,2×TransTaq[®] Tip Green qPCR SuperMix 10 μL,Passive Reference Dye (50×) 0.4 μL,最后添加ddH₂O至20 μL。反应条件:50℃预变性2 min,97℃变性20 s,60℃退火20 s,70℃延伸15 s,共40个循环。引物序列由宝生物工程(大连)有限公司设计。miR-186-5p正向:5'-AAGAATTCTCCTTTTGGGCT-3',反向:5'-GTGCGTGTCGTGGAGTCG-3';miR-328-5p正向:5'-AACGAGACGACGACAGAC-3',反向:5'-GGGGGGGCAGGAGGGGCTCAGGG-3'。U6正向:5'-CTCGCTTCGGCAGCACA-3',反向:5'-ACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。以U6为内参,按照2^{-ΔΔCt}计算miR-186-5p、miR-328-5p mRNA相对表达量。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 25.0统计软件。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验;绘制受试者工作特征(ROC)曲线;影响因素的分析采用多因素Logistic逐步回归模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺癌组和对照组血清miR-186-5p、miR-328-5p表达的比较

乳腺癌组和对照组血清miR-186-5p、miR-328-5p mRNA相对表达量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),乳腺癌组血清miR-186-5p、miR-328-5p mRNA相对表达量低于对照组。见表1。

表1 两组血清miR-186-5p、miR-328-5p mRNA相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-186-5p mRNA	miR-328-5p mRNA
乳腺癌组	105	2.03 ± 0.49	1.85 ± 0.36
对照组	57	4.84 ± 1.37	4.02 ± 1.16
<i>t</i> 值		18.943	17.701
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.2 不同临床病理特征乳腺癌患者血清miR-186-5p、miR-328-5p表达的比较

不同T、N分期及HER-2的乳腺癌患者血清miR-186-5p、miR-328-5p mRNA相对表达量比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),T₃、T₄期、N₁₋₃期、HER-2

阳性乳腺癌患者血清 miR-186-5p、miR-328-5p mRNA 相对表达量低于 T₂ 期、N₀ 期、HER-2 阴性乳腺癌患者。不同年龄、是否绝经、病理类型、ER、PR 状态乳腺癌患者血清 miR-186-5p、miR-328-5p mRNA 相对表达量比较,差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 不同临床病理特征乳腺癌患者血清 miR-186-5p、miR-328-5p mRNA 相对表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	<i>n</i>	miR-186-5p mRNA	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	miR-328-5p mRNA	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄							
≥ 55 岁	59	2.01 ± 0.50	0.540	0.590	1.83 ± 0.39	0.674	0.502
< 55 岁	46	2.06 ± 0.43			1.88 ± 0.36		
绝经							
是	62	2.02 ± 0.48	0.206	0.837	1.84 ± 0.33	0.298	0.766
否	43	2.04 ± 0.50			1.86 ± 0.35		
病理类型							
浸润性导管癌	92	2.02 ± 0.47	0.510	0.611	1.84 ± 0.35	0.769	0.444
其他类型	13	1.95 ± 0.41			1.92 ± 0.36		
T分期							
T ₂ 期	36	2.24 ± 0.14	7.632	0.000	1.93 ± 0.10	4.838	0.000
T ₃ 、T ₄ 期	69	1.92 ± 0.23			1.81 ± 0.13		
N分期							
N ₀ 期	63	2.15 ± 0.17	8.500	0.000	1.90 ± 0.16	4.687	0.000
N _{1~3} 期	42	1.85 ± 0.19			1.77 ± 0.10		
ER							
阴性	54	2.02 ± 0.48	0.218	0.828	1.86 ± 0.36	0.292	0.771
阳性	51	2.04 ± 0.46			1.84 ± 0.34		
PR							
阴性	55	2.04 ± 0.50	0.213	0.832	1.82 ± 0.35	0.865	0.389
阳性	50	2.02 ± 0.46			1.88 ± 0.36		
HER-2							
阴性	59	2.14 ± 0.21	6.179	0.000	1.89 ± 0.13	3.290	0.001
阳性	46	1.89 ± 0.20			1.80 ± 0.15		

注：年龄根据中位数界定。

2.3 耐药组和敏感组血清 miR-186-5p、miR-328-5p 表达的比较

耐药组和敏感组血清 miR-186-5p、miR-328-5p mRNA 相对表达量比较,差异有统计学意义 ($P<0.05$),耐药组血清 miR-186-5p、miR-328-5p mRNA 相对表达量低于敏感组。见表 3。

2.4 影响乳腺癌患者新辅助化疗疗效的多因素 Logistic 逐步回归分析

以影响乳腺癌患者新辅助化疗疗效为因变量(敏感= 0,耐药= 1),以单因素分析中差异有统计学意

表 3 耐药组和敏感组血清 miR-186-5p、miR-328-5p 表达的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	miR-186-5p mRNA	miR-328-5p mRNA
耐药组	30	1.95 ± 0.11	1.79 ± 0.10
敏感组	75	2.06 ± 0.21	1.87 ± 0.16
<i>t</i> 值		2.718	2.543
<i>P</i> 值		0.008	0.013

义的指标[miR-186-5p(原始数值)、miR-328-5p(原始数值)、T 分期(T₂ 期= 0,T₃、T₄ 期= 1)、N 分期(N₀

期= 0, N₁₋₃期= 1)]为自变量, 进行多因素 Logistic 逐步回归分析, $\alpha_{入}=0.05$, $\alpha_{出}=0.10$, 结果显示: N 分期 [$\hat{OR}=3.497$ (95% CI: 1.737, 7.041)], miR-186-5p [$\hat{OR}=1.680$ (95% CI: 1.169, 2.415)], miR-328-5p [$\hat{OR}=1.519$ (95% CI: 1.134, 2.034)]是影响乳腺癌患者新辅助化疗效果的危险因素 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响乳腺癌患者新辅助化疗效果的多因素 Logistic 逐步回归分析参数

自变量	<i>b</i>	<i>S_b</i>	Wald χ^2	<i>P</i> 值	$\hat{OR}$	95% CI	
						下限	上限
N 分期	1.252	0.357	12.299	0.000	3.497	1.737	7.041
miR-186-5p	0.519	0.185	7.870	0.002	1.680	1.169	2.415
miR-328-5p	0.418	0.163	6.576	0.006	1.519	1.134	2.034

2.5 miR-186-5p、miR-328-5p 预测乳腺癌患者新辅助化疗效果的价值

ROC 曲线分析结果显示, miR-186-5p、miR-328-5p 及两者联合预测乳腺癌患者新辅助化疗效果的敏感性分别为 76.67% (95% CI: 0.553, 0.856)、

70.00% (95% CI: 0.510, 0.808)、90.00% (95% CI: 0.768, 0.977), 特异性分别为 74.67% (95% CI: 0.528, 0.831)、76.00% (95% CI: 0.544, 0.840)、90.67% (95% CI: 0.776, 0.984)。见表 5 和图 1。

表 5 miR-186-5p、miR-328-5p 预测乳腺癌患者新辅助化疗效果的效能分析

指标	最佳截断值	约登指数	AUC	95% CI		敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
				下限	上限		下限	上限		下限	上限
miR-186-5p	2.12	0.513	0.761	0.668	0.839	76.67	0.553	0.856	74.67	0.528	0.831
miR-328-5p	1.85	0.460	0.764	0.672	0.842	70.00	0.510	0.808	76.00	0.544	0.840
两者联合	—	0.807	0.932	0.866	0.972	90.00	0.768	0.977	90.67	0.776	0.984

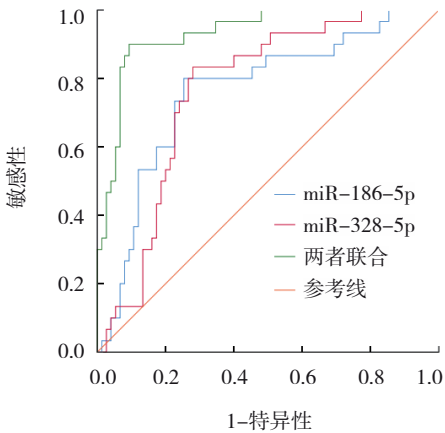


图 1 miR-186-5p、miR-328-5p 预测乳腺癌患者新辅助化疗效果的 ROC 曲线

3 讨论

新辅助化疗可最大程度缩小肿瘤体积, 实现降期保乳或手术转化的可能, 可改善局部进展期乳腺癌预后, 延长生存期, 提高生活质量, 但是化疗耐药的发生极大程度限制其治疗效果, 最终

可能导致治疗失败, 缩短患者生存期^[7]。最近研究^[8]表明, 肿瘤细胞可分泌外泌体, 外泌体通过与质膜融合分泌到细胞外空间, 与邻近或远处细胞进行信号转导, 调节癌细胞对治疗的抵抗性。外泌体中含有蛋白质、脂质及大量 miRNA, miRNA 是小的非编码 RNA, 可在转录后水平控制多个靶基因表达, 外泌体中 miRNA 表达稳定, 并通过转移 miRNA 促使多种类型肿瘤细胞产生化学抗性。

miR-186-5p 属于 miR-186 家族, miR-186 位于染色体 1q31.1, 基因转录后产生 pre-miR-186, 其在 Dicer 作用下裂解为 miR-186-5p 和 miR-186-3p。自从发现胰腺癌中 miR-186-5p 表达失调以来, 已有研究^[9]证实 miR-186-5p 在非小细胞肺癌、口腔鳞状细胞癌、肝细胞癌等多种类型恶性肿瘤中表达失调, 并参与细胞增殖、凋亡、迁移、侵袭, 以及新生血管和淋巴管生成过程。现有报道^[10-11]显示, miR-186-5p 在骨肉瘤组织和细胞系中表达下调, miR-186-5p 过表达可通过靶向 FOXK1 3'-UTR

并负调控其表达,抑制癌细胞增殖、迁移及侵袭,miR-186-5p还可靶向胰岛素样生长因子1抑制宫颈癌细胞增殖、迁移及凋亡。本研究发现,miR-186-5p在乳腺癌患者血清中表达下调,miR-186-5p低表达与T、N分期,HER-2表达均有关,表明miR-186-5p在乳腺癌中可能发挥抑癌基因作用。miR-186-5p可能通过靶向锌指E-盒结合同源异形盒-1,抑制上皮间质转化和乳腺癌细胞的迁移、侵袭^[12],miR-186-5p还可能通过靶向抑制CXC趋化因子受体4释放,抑制乳腺癌细胞增殖、侵袭^[13]。进一步分析发现,miR-186-5p是乳腺癌患者新辅助化疗耐药的保护因素,miR-186-5p表达缺失与乳腺癌化疗耐药有关,分析原因:首先,ATP结合盒转运蛋白尤其是由ABC亚家族B成员1编码的多药耐药相关蛋白1可赋予癌细胞对细胞毒性和靶向化疗的抵抗力,导致化疗耐药^[14],miR-186-5p可靶向抑制多药耐药相关蛋白1表达,增加乳腺癌细胞对多柔比星的敏感性^[15]。其次,线粒体转录因子A可驱动mtDNA的转录和复制、线粒体基因的维持和修复,在维持线粒体呼吸链的功能完整性方面发挥重要作用,并通过诱导线粒体启动免疫反应对化疗产生抗性^[16],miR-186-5p通过靶向抑制线粒体转录因子A增强乳腺癌细胞对5-氟尿嘧啶的化疗敏感性^[17]。

miR-328-5p是一种肿瘤相关基因,位于人类染色体16q22.1,参与肝细胞癌、结直肠癌等多种恶性肿瘤发生和进展。有报道^[18-19]显示,miR-328-5p过表达可增加Snail和波形蛋白的表达,促进上皮间质转化过程增强肝细胞癌恶性行为,促使肝细胞癌生长,但miR-328-5p在结直肠癌中表达下调,上调miR-328-5p表达可靶向转录因子E2F1抑制细胞周期素E表达,抑制结直肠癌细胞增殖转移。本研究显示,乳腺癌患者血清miR-328-5p表达明显下调,且miR-328-5p低表达与乳腺癌恶性生物学行为有关,miR-328-5p可通过直接靶向糖基化终产物调控细胞周期,抑制乳腺癌细胞增殖,发挥抑癌基因作用^[20],miR-328-5p还可靶向mimic+整合素 $\alpha 5$ 下调磷脂酰肌醇3-激酶/蛋白激酶B信号通路,抑制乳腺癌细胞增殖,促使其凋亡^[21]。本研究耐药组血清miR-328-5p表达低于敏感组,miR-328-5p是乳腺癌患者新辅助化疗耐药

的保护因素,表明miR-328-5p表达缺失与乳腺癌患者术后化疗耐药有关。分析miR-328-5p参与乳腺癌化疗耐药的机制:自噬参与乳腺癌对化疗耐药的机制。有研究^[22]显示,自噬关键介质Beclin1的过表达可抑制雌激素信号转导,导致ER阳性乳腺癌对他莫昔芬耐药,抑制Atg5、Atg7、Beclin1等自噬基因将导致对他莫昔芬耐药的乳腺癌细胞重新获得敏感。整合素家族中整合素 $\alpha 5$ 可激活局部黏着斑激酶/细胞外信号调节激酶通路诱导细胞自噬^[23],miR-328-5p可通过抑制整合素家族中整合素 $\alpha 5$ 表达抑制细胞自噬,增强乳腺癌细胞对化疗的敏感性^[24]。

综上所述,乳腺癌患者血清miR-186-5p、miR-328-5p表达下调,miR-186-5p、miR-328-5p低表达与乳腺癌患者T、N分期及化疗耐药有关,miR-186-5p、miR-328-5p可作为乳腺癌患者病理分型及新辅助化疗效果参考的生物学标志物,为临床病情评估和治疗提供指导。

参 考 文 献 :

- [1] MEHRAJ U, DAR A H, WANI N A, et al. Tumor microenvironment promotes breast cancer chemoresistance[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2021, 87(2): 147-158.
- [2] 崔美玲,尹佳,呼群,等. ATM基因多态性与散发性乳腺癌易感性的相关性分析[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(7): 1007-1012.
- [3] LIU X, ZHOU X, CHEN Y, et al. miR-186-5p targeting *SIX1* inhibits cisplatin resistance in non-small-cell lung cancer cells (NSCLCs)[J]. Neoplasma, 2020, 67(1): 147-157.
- [4] ZHENG G L, LIU Y L, YAN Z X, et al. Elevated LOXL2 expression by LINC01347/miR-328-5p axis contributes to 5-FU chemotherapy resistance of colorectal cancer[J]. Am J Cancer Res, 2021, 11(4): 1572-1585.
- [5] 佚名. CSCO乳腺癌诊疗指南(2017.V1)重磅颁布[J]. 中国全科医学, 2017, 20(15): 1844.
- [6] EISENHAUER E A, THERASSE P, BOGAERTS J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)[J]. Eur J Cancer, 2009, 45(2): 228-247.
- [7] LUO Y H, ZHENG S T, WU Q Y, et al. Long noncoding RNA (lncRNA) *EIF3J-DT* induces chemoresistance of gastric cancer via autophagy activation[J]. Autophagy, 2021, 17(12): 4083-4101.
- [8] 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): 74-79.
- [9] WANG Z, SHA H H, LI H J. Functions and mechanisms of miR-186 in human cancer[J]. Biomed Pharmacother, 2019, 119: 109428.

- [10] ZHANG Z Q, ZHANG W, MAO J S, et al. miR-186-5p functions as a tumor suppressor in human osteosarcoma by targeting FOXK1[J]. Cell Physiol Biochem, 2019, 52(3): 553-564.
- [11] LU X R, SONG X, HAO X H, et al. MiR-186-3p attenuates tumorigenesis of cervical cancer by targeting IGF1[J]. World J Surg Oncol, 2021, 19(1): 207.
- [12] WAN Q, TANG M, SUN S L, et al. SNHG3 promotes migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of breast cancer cells through the miR-186-5p/ZEB1 axis[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(2): 585-600.
- [13] WANG X X, XUE B J, ZHANG Y J, et al. Up-regulated circBACH2 contributes to cell proliferation, invasion, and migration of triple-negative breast cancer[J]. Cell Death Dis, 2021, 12(5): 412.
- [14] ROBEY R W, PLUCHINO K M, HALL M D, et al. Revisiting the role of ABC transporters in multidrug-resistant cancer[J]. Nat Rev Cancer, 2018, 18(7): 452-464.
- [15] LU Q, CHEN W L, JI Y J, et al. Ursolic acid enhances cytotoxicity of doxorubicin-resistant triple-negative breast cancer cells via ZEB1-AS1/miR-186-5p/ABCC1 axis[J]. Cancer Biother Radiopharm, 2022, 37(8): 673-683.
- [16] BARBATO A, IULIANO A, VOLPE M, et al. Integrated genomics identifies miR-181/TFAM pathway as a critical driver of drug resistance in melanoma[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(4): 1801.
- [17] 陈曦, 王亚莉. miR-186-5p通过靶向TFAM增强乳腺癌细胞对5-Fu的化疗敏感性[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(11): 1973-1979.
- [18] LIU Z G, YU Y Q, HUANG Z B, et al. CircRNA-5692 inhibits the progression of hepatocellular carcinoma by sponging miR-328-5p to enhance DAB2IP expression[J]. Cell Death Dis, 2019, 10(12): 900.
- [19] ZHOU C, LIU H S, WANG F W, et al. circCAMSAP1 promotes tumor growth in colorectal cancer via the miR-328-5p/E2F1 axis[J]. Mol Ther, 2020, 28(3): 914-928.
- [20] LUO T T, YAN Y Q, HE Q X, et al. miR-328-5p inhibits MDA-MB-231 breast cancer cell proliferation by targeting RAGE[J]. Oncol Rep, 2018, 39(6): 2906-2914.
- [21] 孙静宜, 李建梅, 马英桥, 等. miR-328-5p对乳腺癌细胞的调控机制研究[J]. 解放军医药杂志, 2022, 34(6): 25-29.
- [22] WANG J, XIE S D, YANG J J, et al. The long noncoding RNA H19 promotes tamoxifen resistance in breast cancer via autophagy[J]. J Hematol Oncol, 2019, 12(1): 81.
- [23] LIU G L, XU X T, GENG H, et al. FGA inhibits metastases and induces autophagic cell death in gastric cancer via inhibiting ITGA5 to regulate the FAK/ERK pathway[J]. Tissue Cell, 2022, 76: 101767.
- [24] 李建梅, 孙静宜, 马英桥, 等. miR-328-5p通过调节自噬影响乳腺癌细胞对紫杉醇化疗敏感性的机制[J]. 临床误诊误治, 2022, 35(4): 103-107.

(张西倩 编辑)

本文引用格式: 莫丹, 陈喜裕, 何婕, 等. 血清microRNA-186-5p、microRNA-328-5p表达和与乳腺癌患者临床病理特征与新辅助化疗效果的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(5): 9-15.

Cite this article as: MO D, CHEN X Y, HE J, et al. Relationship of serum microRNA-186-5p and microRNA-328-5p expression with clinical characteristics and efficacy of neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(5): 9-15.