

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.05.003
文章编号: 1005-8982 (2023) 05-0016-07

乳腺肿瘤专题·论著

三阴性乳腺癌组织长链非编码RNA-P21、 microRNA-17-3p的表达及其临床意义*

刘凡¹, 施文瑜¹, 刘益飞², 王国华³

(南通大学附属医院 1. 肿瘤化疗科, 2. 病理科, 江苏 南通 226001;
3. 南通大学特种研究所, 江苏 南通 226001)

摘要: 目的 探讨三阴性乳腺癌组织中长链非编码RNA-P21 (LncRNA-P21)、microRNA-17-3p (miR-17-3p) 的表达, 分析其与三阴性乳腺癌患者的临床病理特征及预后的关系。**方法** 选取2016年1月—2017年5月南通大学附属医院收治的106例三阴性乳腺癌患者经手术切除的癌组织和癌旁组织(距离癌组织至少5 cm)标本, 采用实时荧光定量聚合酶链反应检测癌组织、癌旁组织中LncRNA-P21和miR-17-3p的表达; 收集患者的临床病理特征资料, 分析LncRNA-P21、miR-17-3p表达与临床病理特征的关系; 术后随访5年, 采用Kaplan-Meier法绘制不同LncRNA-P21、miR-17-3p表达三阴性乳腺癌患者的生存曲线; Cox回归分析影响三阴性乳腺癌患者预后的因素。**结果** 癌组织LncRNA-P21 mRNA相对表达量低于癌旁组织($P < 0.05$); 癌组织miR-17-3p mRNA相对表达量高于癌旁组织($P < 0.05$)。临床Ⅲ期、腋窝淋巴结转移、Ki-67 $\geq 30\%$ 三阴性乳腺癌组织中LncRNA-P21 mRNA相对表达量低于临床Ⅰ、Ⅱ期, 无腋窝淋巴结转移和Ki-67 $< 30\%$ ($P < 0.05$); 临床Ⅲ期、腋窝淋巴结转移、Ki-67 $\geq 30\%$ 三阴性乳腺癌组织中miR-17-3p mRNA相对表达量高于临床Ⅰ、Ⅱ期, 无腋窝淋巴结转移和Ki-67阴性表达($P < 0.05$)。不同年龄、肿瘤直径、分化程度、绝经状态的三阴性乳腺癌患者LncRNA-P21、miR-17-3p mRNA相对表达量比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。三阴性乳腺癌组织中LncRNA-P21表达与miR-17-3p表达呈负相关($r = -0.570, P < 0.05$)。LncRNA-P21低表达组5年无病生存期(DFS)和总生存期(OS)生存率低于LncRNA-P21高表达组($P < 0.05$), miR-17-3p高表达组5年DFS、OS生存率低于miR-17-3p低表达组($P < 0.05$)。单因素Cox回归分析结果显示, 分化程度、TNM分期、腋窝淋巴结转移、LncRNA-P21、miR-17-3p是三阴性乳腺癌患者预后的影响因素($P < 0.05$); 多因素Cox风险比例回归分析结果显示, 腋窝淋巴结转移、miR-17-3p是三阴性乳腺癌患者预后不良的危险因素($P < 0.05$), LncRNA-P21是保护因素($P < 0.05$)。**结论** 三阴性乳腺癌组织LncRNA-P21表达下调, miR-17-3p表达上调, 且与乳腺癌Ki-67 $\geq 30\%$ 、临床Ⅲ期、腋窝淋巴结转移及预后不良有关。

关键词: 三阴性乳腺癌; 长链非编码RNA-P21; microRNA-17-3p; 病理; 预后

中图分类号: R737.9

文献标识码: A

Expression and clinical significance of LncRNA-P21 and microRNA-17-3p in triple negative breast cancer tissues*

Liu Fan¹, Shi Wen-yu¹, Liu Yi-fei², Wang Guo-hua³

(1. Department of Oncology and Chemotherapy, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China; 2. Department of Tumor Pathology, Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China; 3. Special Research Institute of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China)

收稿日期: 2022-12-28

* 基金项目: 江苏省重点研发计划(No: BE2018778); 江苏省第五期“333工程”科研项目(No: BAR2019207)

[通信作者] 施文瑜, E-mail: shiwenyu@hotmail.com

Abstract: Objective To investigate the relationship of LncRNA-P21, microRNA-17-3p (miR-17-3p) expression with clinicopathological features and prognosis in triple-negative breast cancer. **Methods** From January 2016 to May 2017, 106 patients with triple-negative breast cancer who underwent surgical resection of cancer tissues and adjacent tissues (at least 5 cm away from cancer tissues) were selected. Real-time quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression of LncRNA-P21 and miR-17-3p in tissue samples. Clinicopathological data of patients were collected, and the relationship between LncRNA-P21, miR-17-3p expression and clinicopathological features of patients was analyzed. After 5 years of follow-up, Kaplan-Meier method was used to draw the survival curves of triple-negative breast cancer under different expressions of LncRNA-P21 and miR-17-3p. Cox regression analysis was used to analyze the factors affecting the prognosis of triple negative breast cancer patients. **Results** The expression of LncRNA-P21 in cancer tissue was lower than that in adjacent tissues ($P < 0.05$); The expression of miR-17-3p in cancer tissue was higher than that in adjacent tissues ($P < 0.05$). The expression of LncRNA-P21 in triple-negative breast cancer tissue with TNM III, axillary lymph node metastasis, and Ki-67 $\geq 30\%$ was lower than that in TNM I-II, no axillary lymph node metastasis, and Ki-67 $< 30\%$ ($P < 0.05$), and the expression of miR-17-3p was higher than that in TNM I-II, no axillary lymph node metastasis, and Ki-67 negative ($P < 0.05$). There was no significant difference in the expression of LncRNA-P21 and miR-17-3p in different age, tumor diameter, degree of differentiation, and menopausal status ($P > 0.05$). The expression of LncRNA-P21 was negatively correlated with the expression of miR-17-3p in triple negative breast cancer ($r = -0.570, P < 0.05$). The disease-free survival (DFS) and total survival (OS) survival rates in the low expression group of LncRNA-P21 were lower than those in the high expression group of LncRNA-P21 ($P < 0.05$). The survival rate of DFS and OS in the high expression group of miR-17-3p was lower than that in the low expression group of miR-17-3p ($P < 0.05$). Univariable Cox regression analysis results showed that differentiation degree, TNM stage, axillary lymph node metastasis, LncRNA-P21, and miR-17-3p were the prognostic factors of triple negative breast cancer patients ($P < 0.05$). Multi-factor Cox regression analysis results showed that axillary lymph node metastasis and miR-17-3p were risk factors for poor prognosis of triple negative breast cancer patients ($P < 0.05$), and LncRNA-P21 was a protective factor ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of LncRNA-P21 is down-regulated and miR-17-3p is up-regulated in triple negative breast cancer tissues, which is related to the positive expression of Ki-67, TNM stage III, axillary lymph node metastasis, and poor prognosis of breast cancer.

Keywords: triple negative breast neoplasms; LncRNA-P21; microRNA-17-3p; pathology; prognosis

三阴性乳腺癌占全部乳腺癌的10%~20%,侵袭性强、转移率高,且临床治疗机会和时间窗有限,术后易复发,生存率较低^[1]。长链非编码RNA(long noncoding RNA, LncRNA)是长度大于200个核苷酸且不具编码蛋白质功能的RNA,但可调节mRNA、microRNA的活性和稳定性,在转录后发挥作用,几乎参与细胞的所有生理活动,与膀胱癌、结直肠癌、乳腺癌等多种恶性肿瘤的发病和恶性进展有关^[2]。LncRNA-P21是P53依赖性转录靶基因,参与细胞周期调控、代谢和重编程,与癌症进展相关^[3]。MicroRNA-17-3p(miR-17-3p)是一种致癌microRNA。有研究发现,miR-17-3p在多发性骨髓瘤中通过抑制LMLN基因下调P21表达,促使肿瘤细胞增殖^[4]。本研究拟检测三阴性乳腺癌组织中LncRNA-P21、miR-17-3p的表达,分析其与三阴性乳腺癌患者的临床病理特征及预后的关系,以期三阴性乳腺癌的治疗和预后提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2016年1月—2017年5月南通大学附属医院收治的106例三阴性乳腺癌患者经手术切除的癌组织和癌旁组织(距离癌组织至少5cm)标本及患者的临床资料。年龄51~65岁,平均(55.23±7.31)岁;乳腺肿块直径0.62~3.56cm,平均(2.58±0.34)cm;分化程度:低、中度分化65例,高度分化41例;临床分期:I、II期72例,III期34例;腋窝淋巴结转移31例,绝经43例;细胞增殖指数Ki-67阳性表达($\geq 30\%$)71例。纳入标准:①术后病理提示免疫组织化学染色雌激素受体、孕激素受体阴性,荧光原位杂交提示人表皮生长因子受体2阴性,人表皮生长因子受体2/Neu基因无扩增;②病理资料完整,接受随访;③年龄 ≥ 18 周岁。排除标准:①术前接受化疗、放疗、免疫等任何

形式的抗肿瘤治疗；②术前已经发生远处转移或此次因复发再次住院治疗的患者；③Luminal型、Her-2型、basal-like型等其他类型乳腺癌。本研究已经获得医院医学伦理委员会批准[通大伦理(2018)20号]。

1.2 实时荧光定量聚合酶链反应检测 LncRNA-P21、miR-17-3p表达

取手术切除的癌组织和癌旁组织石蜡标本，二甲苯脱蜡，无水乙醇脱二甲苯，选取100 mg匀浆研磨，离心弃上清液。TRIzol法(美国Invitrogen公司)提取总RNA，用紫外分光光度计(美国NanoDrop公司)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，采用M-MLV逆转录酶(美国Epicentre公司)逆转录为cDNA，反应条件：15℃ 30 min，45℃ 30 min，85℃ 5 min 灭活。CFX96实时荧光PCR仪，美国Bio-Rad公司。采用实时荧光定量聚合酶链反应检测 LncRNA-P21、miR-17-3p表达，反应体系：cDNA 1 μL，正反向引物 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：LncRNA-P21 正向 5'-CCACATTGCTGTTTCATCAC C-3'，反向 5'-TGAGCAAGCTAGTGAAGCA-3'，引物长度 20 bp；miR-17-3p 正向 5'-TGCGTTGACGTC ACTCCCG-3'，反向 5'-GTGCAGGTCAGGAGGT-3'，引物长度 18 bp；U6 正向 5'-CTCGCTTCGGCAGCAC A-3'，反向 5'-ACGCTTCACGAATTTGCCGT-3'，引物长度 19 bp。以 U6 为内参，采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 LncRNA-P21、miR-17-3p mRNA 相对表达量。

1.3 随访

所有患者接受术后5年的电话或门诊复查随访，统计无病生存期(DFS)、总生存期(OS)及预后。DFS定义为手术日至首次出现疾病复发或远处转移的时间，OS定义为手术日至或因疾病进展或其他任何原因引起死亡的时间。无复发、转移和死亡为预后良好，复发、转移和死亡为预后不良。

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；相关分析用 Pearson 法；Kaplan-Meier 法绘制生存曲线，比较用 Log rank χ^2 检验；影响因素的分析用单因素或多因素 Cox 回归模型。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 癌组织和癌旁组织 LncRNA-P21、miR-17-3p mRNA 相对表达量比较

癌组织与癌旁组织 LncRNA-P21、miR-17-3p mRNA 相对表达量比较，经 *t* 检验，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)，癌组织 LncRNA-P21 mRNA 相对表达量低于癌旁组织，癌组织 miR-17-3p mRNA 相对表达量高于癌旁组织。见表1。

表1 癌组织和癌旁组织 LncRNA-P21、miR-17-3p mRNA 相对表达量比较 (*n* = 106, $\bar{x} \pm s$)

组别	LncRNA-P21 mRNA	miR-17-3p mRNA
癌组织	0.85 ± 0.19	3.84 ± 0.76
癌旁组织	1.86 ± 0.32	1.75 ± 0.41
<i>t</i> 值	27.941	24.918
<i>P</i> 值	0.000	0.000

2.2 不同临床病理特征三阴性乳腺癌组织 LncRNA-P21 和 miR-17-3p mRNA 相对表达量的比较

不同临床分期、腋窝淋巴结转移、Ki-67 表达三阴性乳腺癌组织 LncRNA-P21、miR-17-3p mRNA 相对表达量比较，差异有统计学意义 (*P* < 0.05)；临床Ⅲ期、有腋窝淋巴结转移、Ki-67 ≥ 30% 三阴性乳腺癌组织 LncRNA-P21 mRNA 相对表达量低于临床Ⅰ、Ⅱ期，无腋窝淋巴结转移和 Ki-67 < 30%；临床Ⅲ期、有腋窝淋巴结转移、Ki-67 ≥ 30% 三阴性乳腺癌组织 miR-17-3p mRNA 相对表达量高于临床Ⅰ、Ⅱ期，无腋窝淋巴结转移和 Ki-67 < 30%。不同年龄、肿瘤直径、分化程度、绝经状态 LncRNA-P21、miR-17-3p mRNA 相对表达量比较，差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表2。

2.3 LncRNA-P21 与 miR-17-3p 的相关性

Pearson 相关性分析结果显示，三阴性乳腺癌组织的 LncRNA-P21 表达与 miR-17-3p 表达呈负相关 (*r* = -0.570, *P* = 0.000)。见图1。

表 2 不同临床病理特征三阴性乳腺癌组织 LncRNA-P21 和 miR-17-3p mRNA 相对表达量的比较 ($\bar{x} \pm s$)

临床病理特征	n	LncRNA-P21 mRNA	t 值	P 值	miR-17-3p mRNA	t 值	P 值
年龄							
≤ 60 岁	63	0.84 ± 0.14	1.115	0.268	3.81 ± 0.79	0.557	0.579
> 60 岁	43	0.87 ± 0.13			3.89 ± 0.62		
肿瘤直径							
≤ 2 cm	48	0.88 ± 0.12	1.951	0.054	3.76 ± 0.69	1.216	0.227
> 2 cm	58	0.83 ± 0.14			3.91 ± 0.58		
分化程度							
低、中度	65	0.84 ± 0.13	1.191	0.236	3.93 ± 0.52	1.795	0.076
高度	41	0.87 ± 0.12			3.70 ± 0.80		
临床分期							
I、II 期	72	0.91 ± 0.09	11.178	0.000	3.67 ± 0.29	8.557	0.000
III 期	34	0.72 ± 0.06			4.21 ± 0.33		
腋窝淋巴结转移							
有	31	0.77 ± 0.08	4.685	0.000	4.42 ± 0.18	19.030	0.000
无	75	0.88 ± 0.12			3.60 ± 0.21		
绝经							
是	43	0.88 ± 0.11	1.781	0.078	3.90 ± 0.70	0.670	0.505
否	63	0.83 ± 0.16			3.80 ± 0.79		
Ki-67							
≥ 30%	71	0.79 ± 0.13	7.651	0.000	4.12 ± 0.44	10.964	0.000
< 30%	35	0.97 ± 0.07			3.27 ± 0.18		

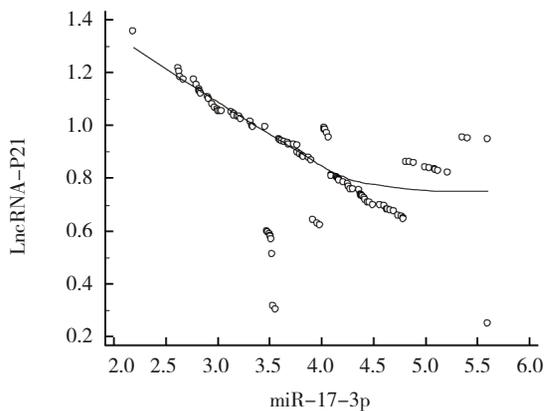


图 1 LncRNA-P21 与 miR-17-3p 相关性的散点图

2.4 不同 LncRNA-P21、miR-17-3p 表达三阴性乳腺癌患者的生存分析

随访期间, 106 例患者复发 11 例, 远处转移 14 例, 死亡 17 例。以三阴性乳腺癌组织 LncRNA-P21 mRNA 相对表达量的均值 0.85 为临界值, 分为高表达组和低表达组; LncRNA-P21 低表达组的 5 年 DFS、OS 生存率低于 LncRNA-P21 高表达组 ($\chi^2=4.952$ 和 3.900 , $P=0.014$ 和 0.029)。以三阴性乳腺癌组织 miR-17-3p mRNA 相对表达量的均值 3.84 为临

界值, 分为高表达组和低表达组; miR-17-3p 高表达组的 5 年 DFS、OS 生存率低于 miR-17-3p 低表达组 ($\chi^2=4.782$ 和 3.873 , $P=0.019$ 和 0.031)。见图 2。

2.5 影响三阴性乳腺癌患者预后的因素分析

以三阴性乳腺癌患者预后为因变量 (0 = 预后良好, 1 = 预后不良), 以年龄 (0 = ≤ 60 岁, 1 = > 60 岁)、肿瘤直径 (0 = ≤ 2 cm, 1 = > 2 cm)、分化程度 (0 = 高度分化, 1 = 低、中度分化)、临床分期 (0 = I、II 期, 1 = III 期)、腋窝淋巴结转移 (0 = 无, 1 = 有)、绝经 (0 = 否, 1 = 是)、Ki-67 (实测值)、LncRNA-P21 (实测值)、miR-17-3p (实测值) 为自变量, 纳入单因素 Cox 回归模型, 结果显示, 分化程度、临床分期、腋窝淋巴结转移、LncRNA-P21、miR-17-3p 是三阴性乳腺癌患者预后的影响因素 ($P < 0.05$) (见表 3)。将分化程度、临床分期、腋窝淋巴结转移、LncRNA-P21、miR-17-3p 纳入多因素 Cox 风险比例回归模型, $\alpha_{入}=0.05$ 、 $\alpha_{出}=0.10$, 结果显示, 腋窝淋巴结转移、miR-17-3p 为三阴性乳腺癌患者预后不良的危险因素 ($P < 0.05$), LncRNA-P21 为保护因素 ($P < 0.05$) (见表 4)。

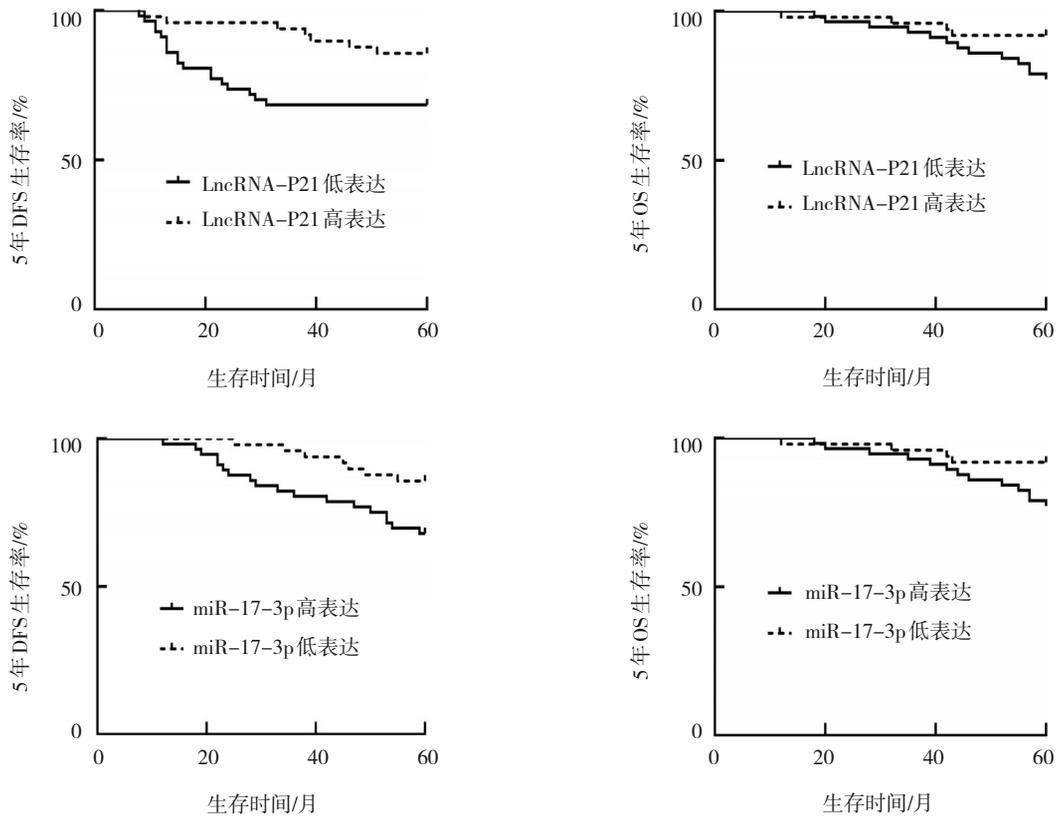


图2 不同LncRNA-P21、miR-17-3p表达三阴性乳腺癌患者的生存曲线

表3 影响三阴性乳腺癌患者预后的单因素Cox回归模型参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	\hat{HR}	95% CI		P 值
					下限	上限	
分化程度	0.423	0.153	7.644	1.527	1.131	2.060	0.002
临床分期	0.529	0.195	7.359	1.697	1.158	2.487	0.003
腋窝淋巴结转移	0.732	0.204	12.875	2.079	1.394	3.101	0.000
LncRNA-P21	-0.459	0.161	8.128	0.632	0.461	0.866	0.000
miR-17-3p	0.395	0.135	8.561	1.484	1.139	1.934	0.000

表4 影响三阴性乳腺癌患者预后的多因素Cox风险比例回归模型参数

自变量	b	S_b	Wald χ^2	\hat{HR}	95% CI		P 值
					下限	上限	
腋窝淋巴结转移	0.595	0.174	11.693	1.813	1.289	2.550	0.000
LncRNA-P21	-0.432	0.157	7.571	0.649	0.477	0.883	0.004
miR-17-3p	0.327	0.116	7.947	1.387	1.105	1.741	0.001

3 讨论

三阴性乳腺癌是一种高度侵袭性的乳腺癌亚型，与其他病理类型的乳腺癌相比，三阴性乳腺癌往往发病年龄更小，组织学分级更高，肿瘤体积更大，复发和远处转移倾向更大，预后更差^[5-6]。

目前尽管分子靶向、免疫在乳腺癌治疗中取得了较大的进展，但是对三阴性乳腺癌患者来讲，上述治疗方案并未能显著提高患者的生存率，即便是早期三阴性乳腺癌患者化疗后缓解，但仍可能复发和转移，而发生转移性病变患者的总生存期仅13~18个月^[7]。非编码RNA约占人类DNA的

98%,在表观遗传调控,染色质修饰、转录和翻译等发挥关键作用,与癌症发生和进展密切相关。非编码RNA主要包括LncRNA和miRNA。其中,miRNA是22 nt长的非编码RNA,主要通过靶标mRNA的3'非翻译区的靶位点结合诱导基因转录。LncRNA是miRNA的前体,通过调节miRNA表达调控RNA甲基化、组蛋白修饰、染色质重塑等^[8]。有研究发现LncRNA和miRNA失调均与乳腺癌发生及预后有关^[9]。

LncRNA-P21是一种新的细胞增殖和凋亡的调节因子,位于17号染色体,作为P53的直接转录靶标,LncRNA-P21可通过直接与E3泛素蛋白连接酶结合,导致P53从E3泛素蛋白连接酶中释放并与P300结合继而增强P53的活性,从而调节细胞周期和介导P53依赖性细胞凋亡,抑制细胞增殖^[10-11]。研究显示,LncRNA-P21在食管癌、膀胱癌、直肠癌等多种实体肿瘤中表达下调,发挥抑癌基因作用,LncRNA-P21通过上调P21表达或通过P53非依赖性途径抑制细胞周期蛋白Cyclin D的表达,诱导G₁期阻滞,促使食管癌细胞凋亡^[12]。LncRNA-P21还可通过抑制谷氨酰胺酶和谷氨酰胺分解代谢抑制膀胱癌细胞生长^[13]。LncRNA-P21高表达可提高直肠癌对术后放疗的敏感性,延长患者的总生存期^[14]。本研究发现LncRNA-P21在三阴性乳腺癌组织中表达下调,LncRNA-P21低表达与Ki-67 \geq 30%、临床III期、腋窝淋巴结转移,以及更低的5年DFS和OS生存率有关,提示LncRNA-P21低表达可能促使乳腺癌细胞增殖、侵袭和转移,与三阴性乳腺癌预后不良有关。LncRNA-P21在三阴性乳腺癌的发病机制尚不明确,可能为LncRNA-P21低表达介导癌基因MDM2引发蛋白酶体依赖性降解P53,激活核因子- κ B和转录信号转导子和激活子3通路,促使巨噬细胞向促炎性M1表型转化,诱导肿瘤微环境改变,继而促使乳腺癌进展^[15]。

miR-17-3p由前体miR-17的3'臂加工而成,可促进细胞增殖和抑制细胞死亡,在细胞增殖分化、凋亡和迁移过程中发挥重要作用^[16-17]。miR-17-3p在结肠癌、前列腺癌等多种恶性肿瘤中表达上调,通过靶向抑制Par4表达促使结肠癌细胞存活和增殖^[18],还可通过靶向金属蛋白酶组织抑制剂3诱导前列腺肿瘤细胞生长和侵袭^[19]。本研究结果显示,

与癌旁组织比较,三阴性乳腺癌组织miR-17-3p表达上调,且miR-17-3p高表达与Ki-67 \geq 30%、临床III期、有腋窝淋巴结转移有关,表明miR-17-3p过表达可能促使乳腺癌细胞恶性增殖,miR-17-3p在三阴性乳腺癌中可能为致癌基因。本研究结果发现,miR-17-3p高表达与5年DFS和OS低生存率有关,miR-17-3p是乳腺癌患者预后不良的危险因素,提示其与三阴性乳腺癌预后不良有关,可作为乳腺癌预后评估的参考指标。miR-17-3p参与三阴性乳腺癌的机制可能为:miR-17-3p过表达可能下调E-上皮钙黏附素表达,上调波形蛋白表达,促使乳腺癌细胞增殖,增加集落形成数量,增强侵袭和迁移能力^[20],进而促使三阴性乳腺癌病情进展。本研究相关性分析结果显示,LncRNA-P21表达与miR-17-3p表达呈负相关,表明在三阴性乳腺癌发病机制中LncRNA-P21和miR-17-3p可能存在相互调控作用机制。敖翔等^[20]也指出LncRNA-P21可负性调控miR-17-3p,LncRNA-P21表达缺失可促使miR-17-3p过表达,进而促使乳腺癌细胞增殖,抑制其凋亡,导致癌细胞的侵袭和迁移。

综上所述,三阴性乳腺癌组织LncRNA-P21表达下调,miR-17-3p表达上调;LncRNA-P21低表达、miR-17-3p高表达可能与乳腺癌细胞的增殖、侵袭、转移等恶性行为有关,是三阴性乳腺癌预后的影响因素;LncRNA-P21可能通过负向调控miR-17-3p表达促使三阴性乳腺癌进展。

参 考 文 献 :

- [1] 吕玉珠,毛大华.精准医学时代背景下三阴性乳腺癌治疗进展[J].医学综述,2021,27(16):3199-3203.
- [2] CHEN Y Y, LI Z J, CHEN X G, et al. Long non-coding RNAs: from disease code to drug role[J]. Acta Pharm Sin B, 2021, 11(2): 340-354.
- [3] CHEN S Y, LIANG H R, YANG H, et al. LincRNA-p21: function and mechanism in cancer[J]. Med Oncol, 2017, 34(5): 98.
- [4] XIANG P, YEUNG Y T, WANG J H, et al. miR-17-3p promotes the proliferation of multiple myeloma cells by downregulating P21 expression through LMLN inhibition[J]. Int J Cancer, 2021, 148(12): 3071-3085.
- [5] YIN L, DUAN J J, BIAN X W, et al. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress[J]. Breast Cancer Res, 2020, 22(1): 61.
- [6] KWAPISZ D. Pembrolizumab and atezolizumab in triple-negative breast cancer[J]. Cancer Immunol Immunother, 2021, 70(3):

- 607-617.
- [7] HOWARD F M, OLOPADE O I. Epidemiology of triple-negative breast cancer: a review[J]. *Cancer J*, 2021, 27(1): 8-16.
- [8] ROMANO G, VENEZIANO D, ACUNZO M, et al. Small non-coding RNA and cancer[J]. *Carcinogenesis*, 2017, 38(5): 485-491.
- [9] ZHAO W Y, GENG D H, LI S Q, et al. LncRNA HOTAIR influences cell growth, migration, invasion, and apoptosis via the miR-20a-5p/HMGA2 axis in breast cancer[J]. *Cancer Med*, 2018, 7(3): 842-855.
- [10] LI Z, HOU G. LincRNA-p21 inhibits cisplatin-induced apoptosis of human renal proximal tubular epithelial cells by sponging miR-449a[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2021, 46(4): 495-501.
- [11] WANG H J, HE F, LIANG B, et al. LincRNA-p21 alleviates atherosclerosis progression through regulating the miR-221/SIRT1/Pes9 axis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(19): 9141-9153.
- [12] ZHANG Y, MIAO Y, SHANG M H, et al. LincRNA-p21 leads to G1 arrest by p53 pathway in esophageal squamous cell carcinoma[J]. *Cancer Manag Res*, 2019, 11: 6201-6214.
- [13] ZHOU Q, ZHAN H J, LIN F, et al. LincRNA-p21 suppresses glutamine catabolism and bladder cancer cell growth through inhibiting glutaminase expression[J]. *Biosci Rep*, 2019, 39(4): BSR20182372.
- [14] LI Y, CASTELLANO J J, MORENO I, et al. LincRNA-p21 levels relates to survival and post-operative radiotherapy benefit in rectal cancer patients[J]. *Life (Basel)*, 2020, 10(9): 172.
- [15] ZHOU L N, TIAN Y, GUO F, et al. LincRNA-p21 knockdown reversed tumor-associated macrophages function by promoting MDM2 to antagonize p53 activation and alleviate breast cancer development[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2020, 69(5): 835-846.
- [16] CHEN N, WU D, LI H, et al. MiR-17-3p inhibits osteoblast differentiation by downregulating Sox6 expression[J]. *FEBS Open Bio*, 2020, 10(11): 2499-2506.
- [17] WANG Q Q, CANG Z, SHEN L S, et al. circ_0037128/miR-17-3p/AKT3 axis promotes the development of diabetic nephropathy[J]. *Gene*, 2021, 765: 145076.
- [18] LU D B, TANG L, ZHUANG Y, et al. miR-17-3P regulates the proliferation and survival of colon cancer cells by targeting par4[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(1): 618-623.
- [19] XIE X, SUN F K, HUANG X, et al. A circular RNA, circSMARCA5, inhibits prostate cancer proliferative, migrative, and invasive capabilities via the miR-181b-5p/miR-17-3p-TIMP3 axis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2021, 13(15): 19908-19919.
- [20] 敖翔, 梁红玲, 詹勇涛, 等. LincRNA-P21 通过靶向 miR-17-3p 对三阴性乳腺癌细胞迁移和侵袭能力的影响[J]. *天津医药*, 2022, 50(3): 241-247.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 刘凡, 施文瑜, 刘益飞, 等. 三阴性乳腺癌组织长链非编码 RNA-P21、microRNA-17-3p 的表达及其临床意义[J]. *中国现代医学杂志*, 2023, 33(5): 16-22.

Cite this article as: LIU F, SHI W Y, LIU Y F, et al. Expression and clinical significance of LncRNA-P21 and microRNA-17-3p in triple negative breast cancer tissues[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2023, 33(5): 16-22.