



## microRNA-34a与乳腺癌的临床病理相关性研究

赵艳丽, 刘钊, 张家新, 王人颢, 刘志毅, 田子路, 刘斌

引用本文:

赵艳丽, 刘钊, 张家新, 等. microRNA-34a与乳腺癌的临床病理相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(10): 1412-1414.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.022>

## 您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

### 副乳癌和常规胸部乳腺癌HES1、HER2表达差异及临床病理特征分析

Differential expression of HES1 and HER2 and analysis of clinicopathological features between accessory breast cancer and routine mammary cancer

蚌埠医学院学报. 2021, 46(5): 611-615 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.05.013>

### 微小RNA-125b及其靶基因信号素分子4C在乳腺癌中的表达及意义

Expressions of microRNA-125b and semaphorin 4C in breast cancer and its significance

蚌埠医学院学报. 2015, 40(10): 1301-1304 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.10.001>

### p53和TAZ在三阴性乳腺癌中的表达和意义

Expression and significance of p53 and TAZ in triple negative breast cancer

蚌埠医学院学报. 2021, 46(4): 517-520 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.04.023>

### 乳腺癌 I、II 组淋巴结Ki67定性、定量表达差异及相关分析

Qualitative and quantitative differences of Ki67 between levels I and II lymph nodes in breast cancer, and its correlation analysis

蚌埠医学院学报. 2018, 43(9): 1125-1128, 1133 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2018.09.002>

### 血清胱抑素C检测在乳腺癌筛查、诊断及术后评估中的临床价值

Clinical value of serum cystatin C level in the screening, diagnosis and postoperative evaluation of patients with breast cancer

蚌埠医学院学报. 2020, 45(9): 1266-1269 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2020.09.033>

# microRNA-34a 与乳腺癌的临床病理相关性研究

赵艳丽<sup>1</sup>, 刘 钊<sup>2</sup>, 张家新<sup>2</sup>, 王人颢<sup>2</sup>, 刘志毅<sup>2</sup>, 田子路<sup>2</sup>, 刘 斌<sup>2</sup>

**[摘要]** **目的:**检测 microRNA-34a(miR-34a)在乳腺癌与相应正常组织中的表达情况,研究 miR-34a 与乳腺癌的临床病理相关性。**方法:**应用 qRT-PCR 技术检测 67 例乳腺癌标本中 miR-34a 的表达,同时分析其和临床病理因素之间的相关性。**结果:**乳腺癌组织中 miR-34a 的表达量明显低于配对的癌旁组织( $P < 0.01$ );年龄、性别、月经状况、孕激素受体水平、Ki67 表达与人类表皮生长因子受体水平对病人癌组织 miR-34a 的表达影响均无统计学意义( $P > 0.05$ );肿块直径、淋巴结转移、病理类型、临床分期、雌激素受体水平、是否三阴性对病人癌组织 miR-34a 的表达影响均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),肿块直径  $\leq 2$  cm 组的表达高于直径  $> 2$  cm 组( $P < 0.05$ ),淋巴结无转移组的表达高于有转移组( $P < 0.05$ ),非浸润性组的表达高于浸润性( $P < 0.05$ ),I 期组和 II 期组的表达均高于 III + IV 期组( $P < 0.01$ ),雌激素受体阳性组的表达高于阴性( $P < 0.01$ ),三阴性组的表达低于非三阴性组( $P < 0.01$ )。**结论:**乳腺癌中 miR-34a 呈现低表达,与各临床病理因素分析后表明其可能在乳腺癌的发生发展及预后中起重要作用。

**[关键词]** 乳腺肿瘤;microRNA-34a;实时荧光定量 PCR;Ki67

**[中图分类号]** R 737.9      **[文献标志码]** A      **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.022

## Study on the correlation between microRNA-34a level and clinicopathology of breast cancer

ZHAO Yan-li<sup>1</sup>, LIU Zhao<sup>2</sup>, ZHANG Jia-xin<sup>2</sup>, WANG Ren-hao<sup>2</sup>, LIU Zhi-yi<sup>2</sup>, TIAN Zi-lu<sup>2</sup>, LIU Bin<sup>2</sup>

(1. School of Graduate, Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221004;

2. Department of General Surgery, The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou Jiangsu 221006, China)

**[Abstract]** **Objective:** To detect the expression levels of microRNA-34a(miR-34a) in breast cancer and corresponding normal tissues, and study the correlation between miR-34a and clinicopathology of breast cancer. **Methods:** The expression levels of miR-34a in 67 breast cancer specimens were detected using qRT-PCR technology, and analyze the correlation between it and clinicopathological factors. **Results:** The expression level of miR-34a in breast cancer tissue was significantly lower than that in matched adjacent tissue( $P < 0.01$ ). The differences of the expression levels of miR-34a in cancer tissues among the patients with different ages, sex, menstrual status, progesterone receptor levels, Ki67 expression and human epidermal growth factor receptor levels were not statistically significant ( $P > 0.05$ ). The differences of the expression levels of miR-34a in cancer tissues tumor among the patients with different tumor diameter lymph node metastasis, pathological type, clinical stage, estrogen receptor(ER) level and triple negative were statistically significant( $P < 0.05$  to  $P < 0.01$ ). The expression level of miR-34a in tumor diameter  $\leq 2$  cm group was higher than that in tumor diameter  $> 2$  cm group( $P < 0.05$ ), the expression level of miR-34a in lymph node without metastasis group was higher than that in lymph node with metastasis group( $P < 0.05$ ), and the expression level of miR-34a in non-invasive group was higher than that in invasive group( $P < 0.05$ ). The expression level of miR-34a in stage I and II groups were higher than that in III + IV group( $P < 0.01$ ). The expression level of miR-34a in positive ER group was higher than that in negative ER group( $P < 0.01$ ), and the expression level of miR-34a in triple negative group was lower than that in non-triple negative group( $P < 0.01$ ). **Conclusions:** The expression level of miR-34a in breast cancer is low, and the analysis results of various clinical and pathological factors indicates that it may play an important role in the development and prognosis of breast cancer.

**[Key words]** breast neoplasms; microRNA-34a; real-time fluorescent quantitative PCR; Ki67

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤之一,到 2030 年,我国的女性乳腺癌发病人数预计达到 23.4 万,

而因患乳腺癌致死的人数将达到 7 万人以上<sup>[1]</sup>。据 2019 年美国癌症协会的最新报道称,乳腺癌在女性恶性肿瘤中发病率仍为最高<sup>[2]</sup>,因此,对于寻找乳腺癌的特异分子指标尤为重要。microRNA(miRNA)主要通过与其靶基因结合抑制其表达,进而参与调节细胞的增殖及迁移侵袭能力<sup>[3]</sup>,由此 miRNA 受到人们的关注,同时也是对 miRNA 功能深入研究的开端<sup>[4-5]</sup>。目前在几乎所有恶性肿瘤中

[收稿日期] 2020-04-25 [修回日期] 2020-10-04

[作者单位] 1. 徐州医科大学 研究生院,江苏 徐州 221004;2. 徐州医科大学附属医院 普通外科,江苏 徐州 221006

[作者简介] 赵艳丽(1990-),女,硕士,主治医师。

[通信作者] 刘 斌,硕士研究生导师,主任医师,教授。E-mail: xyfyzlw@163.com

都发现 miRNA 的表达异常,认为其在肿瘤的发生发展中扮演重要的角色<sup>[6]</sup>。miR-34 基因最早被发现于秀丽隐杆线虫中<sup>[7]</sup>, miR-34a 可以靶向和调节 Fra-1、LMTK3、Bcl-2、Notch 等许多乳腺癌人体内的基因,提示 miR-34a 与乳腺癌的发病机制可能有关,miR-34a 的失活或缺失可能与肿瘤的发生有关。因此,研究 miR-34a 在乳腺癌中的表达及其与临床病理的关系,可以进一步探讨其临床意义,为乳腺癌的预后及治疗提供依据。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 确诊为乳腺癌并实施手术治疗的 67 例病人的标本组织,其中非浸润性癌 5 例、浸润性癌 61 例和特殊类型癌 1 例;根据 2017 年美国癌症联合委员会(AJCC)第 8 版癌症分期系统 TNM 分期标准,临床分期分为 I 期 24 例,II 期 32 例,III 期 10 例,IV 期 1 例。

1.2 技术路线 以确诊为乳腺癌的 67 例病人的癌组织和癌旁正常组织标本为研究对象,应用 qRT-PCR 检测 miR-34a 的表达,最后检测 miR-34a 与乳腺癌临床病理参数的相关性。

1.3 标本收集 根据术前彩超结果,疑似乳腺癌者,取肿瘤组织以及相应的距肿瘤边缘 5 cm 以上的正常组织,放液氮中,病理结果确诊后,舍弃不能入组者,入组标本置入 -80 °C 冰箱冻存,同时记录临床资料备病理查询和后续统计分析。入组标准:(1)手术病理明确诊断为乳腺癌;(2)临床病理资料完整;(3)未合并其他恶性肿瘤;(4)术前未行新辅助化疗、放疗、内分泌及靶向治疗。排除标准:(1)手术病理非乳腺癌;(2)临床病理资料不完整;(3)术前已经行新辅助化疗、放疗、内分泌及靶向治疗。

1.4 方法 Trizol 一步法提取 RNA,用紫外线分光光度计测量 RNA 的纯度,采取纯度比率在 1.8 ~ 2.0 之间的样本进行逆转录反应、实时荧光定量 PCR(qRT-PCR)。U6 作为内参对照, $\Delta\text{Ct} = \text{Ct}(\text{miR-34a}) - \text{Ct}(\text{U6})$ , $\Delta\Delta\text{Ct} = \Delta\text{Ct}(\text{乳腺癌}) - \Delta\text{Ct}(\text{正常组织})$ ,利用公式  $F = 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  计算得出组织中 miR-34a 的差异倍数。

三阴性乳腺癌判断标准:根据免疫组织化学的结果,癌组织免疫组织化学检查结果中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人类表皮生长因子受体(HER-2)均呈阴性的乳腺癌,其中 HER-2 阳性定义为免疫组织化学结果为 3+ 或 ISH 检测阳性。

1.5 统计学方法 采用 Mann-Whitney *U* 检验、

Kruskal-Wallis *H* 检验和配对设计的 Wilcoxon 符号秩和检验。

## 2 结果

2.1 乳腺组织中 miR-34a 的表达 比较  $2^{-\Delta\text{Ct}}$  癌和  $2^{-\Delta\text{Ct}}$  正常组织,其中  $\Delta\text{Ct}(\text{癌}) = [\text{Ct}(\text{miR-34a}) - \text{Ct}(\text{U6snRNA})]$ , $\Delta\text{Ct}(\text{正常组织}) = [\text{Ct}(\text{miR-34a}) - \text{Ct}(\text{U6snRNA})]$  正常组织,癌组织的中位数 0.042,四分位间距 0.024 ~ 0.095;正常组织的中位数为 0.114,四分位间距 0.058 ~ 0.155;乳腺癌组织中的 miR-34a 的表达量明显低于相应正常组织中的表达量( $t = 4.26, P < 0.01$ )。

2.2 miR-34a 的表达与临床病理联系 年龄、性别、月经状况、PR 水平、Ki67 表达与 HER-2 水平对病人癌组织 miR-34a 的表达影响均无统计学意义( $P > 0.05$ );肿块直径、淋巴结转移、病理类型、临床分期、ER 水平、是否三阴性对病人癌组织 miR-34a 的表达影响均有统计学意义( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),肿块直径  $\leq 2$  cm 组的表达高于直径  $> 2$  cm 组( $P < 0.05$ ),淋巴结无转移组的表达高于有转移组( $P < 0.05$ ),非浸润性组的表达高于浸润性( $P < 0.05$ ),I 期和 II 期组的表达均高于 III + IV 期组( $P < 0.01$ ),ER 阳性组的表达高于阴性( $P < 0.01$ ),三阴性组的表达低于非三阴性组( $P < 0.01$ )(见表 1)。

表 1 miR-34a 表达与乳腺癌临床病理参数之间关系 [M, ( $P_{25} \sim P_{75}$ ) ]

分组	<i>n</i>	miR-34a 的表达	<i>Z</i>	<i>P</i>
年龄/岁				
≤50	41	0.376(0.191 ~ 0.737)	0.63	>0.05
>50	26	0.587(0.359 ~ 0.962)		
性别				
女	66	0.423(0.267 ~ 0.824)	0.39	>0.05
男	1	4.112		
月经状况				
绝经前	45	0.868(0.642 ~ 0.940)	0.81	>0.05
绝经后	21	0.901(0.792 ~ 0.993)		
肿块直径/cm				
≤2	33	0.908(0.800 ~ 0.954)	2.08	<0.05
>2	34	0.835(0.516 ~ 0.936)		
淋巴结转移				
有	21	0.732(0.531 ~ 0.901)	2.91	<0.05
无	46	0.904(0.761 ~ 0.959)		
病理分型				
非浸润性癌	5	0.812(0.584 ~ 4.955)	2.36	<0.05
浸润性癌	61	0.384(0.246 ~ 0.793)		
黏液腺癌	1	0.853		

续表 1

分组	n	miR-34a 的表达	Z	P
临床分期				
I	24	0.920(0.824 ~ 0.956)		
II	32	0.865(0.697 ~ 0.993)	2.19	<0.01
III + IV	11	0.617(0.404 ~ 0.880)		
ER				
阳	56	0.898(0.688 ~ 0.946)		
阴	11	0.603(0.441 ~ 0.841)	2.15	<0.01
PR				
阳	51	0.895(0.732 ~ 0.953)		
阴	16	0.834(0.466 ~ 0.924)	0.79	>0.05
Ki67				
低表达(≤15%)	29	0.895(0.750 ~ 0.943)		
高表达(>15%)	38	0.838(0.589 ~ 0.948)	0.84	>0.05
HER-2				
阳	16	0.895(0.835 ~ 0.940)		
阴	51	0.859(0.688 ~ 0.946)	0.73	>0.05
三阴性				
是	8	0.463(0.289 ~ 0.603)		
否	59	0.895(0.749 ~ 0.951)	2.25	<0.01

### 3 讨论

乳腺癌早期多表现为乳房肿块、乳头和乳晕改变,晚期癌细胞可发生远处转移,引起多器官病变,严重危害病人的身心健康,因此深入研究乳腺癌的分子机制,找到有效的检测指标,为治疗提供依据,可以延缓病人的生命甚至达到治愈。近年随着分子生物学研究的深入,越来越多的与肿瘤发生发展相关的信号分子被发现,研究报道几种特定的 miRNA 可以作为潜在的预测性生物标志物<sup>[8]</sup>。肿瘤抑制因子 p53 是迄今发现与人类肿瘤相关性最高的基因,因此也一直作为研制抗癌药的靶点<sup>[9]</sup>,肿瘤抑制因子 p53 可以直接调控 miR-34a<sup>[10]</sup>,并且研究证明 miR-34a 是可以通过靶向调节与细胞周期停滞和凋亡相关的一系列基因,在决定细胞命运中起关键作用<sup>[11]</sup>。因此,miR-34a 可以作为一种新的生物指标,为乳腺癌在临床中的诊断及治疗提供依据。

本研究中,miR-34a 的表达与肿瘤病理分型、直

径、淋巴结转移、TNM 分期、ER 及三阴性表达有关 ( $P < 0.05 \sim P < 0.01$ ),表明 miR-34a 的表达与乳腺癌的发生、发展及预后有关,并且可作为一种新的生物标志物,为乳腺癌的治疗提供新的方案和依据,甚至是靶向治疗提供分子基础。miR-34a 在男、女中表达出现明显差异,但由于病例数少,差异无统计学意义,但可为后续实验提供实验思路,分析男性、女性乳腺癌病人中 miR-34 的表达情况,从而找出性别中表达差异,为乳腺癌的预防和治疗提供帮助。

#### [ 参 考 文 献 ]

- [1] DESANTIS CE, MA J, GAUDET MM, *et al.* Breast cancer statistics, 2019 [J]. CA, 2019, 69(6):438.
- [2] 何明艳. 乳腺癌流行趋势分析与术后放疗效应研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2019.
- [3] SIEMENS H, JACKSTADT R, KALLER M, *et al.* Repression of c-Kit by p53 is mediated by miR-34 and is associated with reduced chemoresistance, migration and stemness [J]. Oncotarget, 2016, 4(9):1399.
- [4] LEE RC, FEINBAUM RL, AMBROS V. The C. elegans heterochronic gene lin-4 encodes small RNAs with antisense complementarity to lin-14 [J]. Cell, 2015, 75(5):843.
- [5] LEWIS BP, BURGE CB, BARTEL DP. Conserved seed pairing, often flanked by adenines, indicates that thousands of human genes are microRNA targets [J]. Cell, 2015, 120(1):15.
- [6] MISSO G, DI MARTINO MT, DE ROSA G, *et al.* Mir-34: a new weapon against cancer? [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2014, 3(9):194.
- [7] ZENG L, FEE BE, RIVAS MV, *et al.* Adherens junctional associated protein-1: a novel 1p36 tumor suppressor candidate in gliomas (Review) [J]. Int J Oncol, 2014, 45(1):13.
- [8] CAMPOS-PARRA AD, MITZNAHUATL GC, PEDROZA-TORRES A, *et al.* Micro-RNAs as potential predictors of response to breast cancer systemic therapy: future clinical implications [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(6):1182.
- [9] SHIMADA S, AKIYAMA Y, MOGUSHI K, *et al.* Identification of selective inhibitors for diffuse-type gastric cancer cells by screening of annotated compounds in preclinical models [J]. Br J Cancer, 2018, 118(7):972.
- [10] ROKAVEC M, LI H, JIANG L, *et al.* The p53/miR-34 axis in development and disease [J]. J Mol Cell Biol, 2015, 6(3):214.
- [11] HERMEKING H. The miR-34 family in cancer and apoptosis [J]. Cell Death Differ, 2016, 17(2):193.

( 本文编辑 刘梦楠 )