



miRNA-5585-5p靶向调控多聚免疫球蛋白受体在乳腺癌中的表达及临床意义

梅帅, 裴文浩, 吴倩, 黄驰, 李怡彤, 许培海, 刘俊涛, 丁勇兴

引用本文:

梅帅,裴文浩,吴倩,黄驰,李怡彤,许培海,刘俊涛,丁勇兴. miRNA-5585-5p靶向调控多聚免疫球蛋白受体在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 蚌埠医学院学报, 2022, 47(11): 1504-1508.

在线阅读 View online: <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.11.006>

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

紫杉醇耐药乳腺癌细胞外泌体来源的miR-5585-5p诱导乳腺癌细胞产生耐药表型研究

Study on the drug-resistant phenotypes of breast cancer cells induced by exosomal miR-5585-5p derived from paclitaxel-resistant breast cancer cells

蚌埠医学院学报. 2021, 46(8): 989-993 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.08.001>

microRNA-34a与乳腺癌的临床病理相关性研究

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

蚌埠医学院学报. 2021, 46(10): 1412-1414 <https://doi.org/10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2021.10.022>

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>

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>

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>

miRNA-5585-5p 靶向调控多聚免疫球蛋白受体 在乳腺癌中的表达及临床意义

梅 帅¹, 裴文浩², 吴 倩³, 黄 驰³, 李怡彤³, 许培海¹, 刘俊涛¹, 丁勇兴¹

[摘要] **目的:**探讨微小 RNA (microRNA, miR)-5585-5p 调控多聚免疫球蛋白受体 (pIgR) 表达情况和 pIgR 在乳腺癌组织及良性乳腺肿瘤组织中的差异表达。**方法:**采用生物信息学方法,利用癌症基因组图谱数据库,分析 miR-5585-5p 对 pIgR 的调控作用,以及 pIgR 在乳腺癌组织与正常乳腺组织中的差异表达,并进行生存分析;采用荧光定量 PCR 技术,检测 miR-5585-5p 对 pIgR 的调控作用;采用免疫组织化学方法检测乳腺浸润性导管癌病人肿瘤组织和非癌症病人正常乳腺组织中 pIgR 表达情况,并分析 pIgR 表达与乳腺癌病人临床病理特征间关系。**结果:**荧光定量 PCR 结果显示,miR-5585-5p 下调 pIgR 表达 ($P < 0.01$);生物信息学分析显示,pIgR 在乳腺癌病人中呈低表达趋势 ($P < 0.01$);免疫组织化学结果显示,不同组织学分级、淋巴结转移数目和 HER-2、ER 表达病人的 pIgR 表达差异均有统计学意义 ($P < 0.05 \sim P < 0.01$)。**结论:**miR-5585-5p 靶向调控 pIgR 表达,并与乳腺癌病人预后相关,提示其可能可作为生物标志物,帮助进行乳腺癌的分子分型、预后判断及治疗方案选择。

[关键词] 乳腺癌;微小 RNA-5585-5p;多聚免疫球蛋白受体

[中图分类号] R 737.9

[文献标志码] A

DOI:10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2022.11.006

Expression and significance of polymeric immunoglobulin receptor regulated by miR-5585-5p in breast cancer

MEI Shuai¹, PEI Wen-hao², WU Qian³, HUANG Chi³, LI Yi-tong³, XU Pei-hai¹, LIU Jun-tao¹, DING Yong-xing¹

(1. Department of General Surgery, The Bengbu Third People's Hospital of Affiliated Hospital of Bengbu Medical College,

Bengbu Anhui 233000; 2. Anhui Province Key Laboratory of Translational Cancer Research, Bengbu Medical College,

3. Grade 2020, School of Clinical Medicine, Bengbu Medical College, Bengbu Anhui 233030, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the expression of polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) regulated by microRNA (miR)-5585-5p and the differential expression of pIgR in breast cancer tissue (BRCA) and non-cancer tissues (NCT). **Methods:** Bioinformatics method was used to analyze the regulatory effect of miR-5585-5p on pIgR, the expression of pIgR in breast cancer and its effect on survival and prognosis of patients. Fluorescence quantitative PCR was used to detect the regulatory effect of miR-5585-5p on pIgR. Immunohistochemical method was used to detect the expression of pIgR in tumor tissues of breast invasive ductal carcinoma patients and normal breast tissues of non-cancer patients, and to analyze the relationship between the expression of pIgR and the clinicopathological characteristics of patients in BRCA group. **Results:** miR-5585-5p down-regulated the expression of pIgR ($P < 0.01$). Bioinformatics analysis showed that the expression of pIgR was low in breast cancer patients ($P < 0.01$). Immunohistochemical results showed that there were significant differences in the expression of pIgR among patients with different histological grades, lymph node metastasis numbers and HER-2, ER expression ($P < 0.05$ to $P < 0.01$). **Conclusions:** miR-5585-5p targets to regulate the expression of pIgR and is associated with the prognosis of breast cancer patients, suggesting that it may be used as a biomarker to help molecular typing, prognosis judgment and treatment scheme selection of breast cancer.

[Key words] breast cancer; microRNA-5585-5p; polymeric immunoglobulin receptor

[收稿日期] 2022-03-16 [修回日期] 2022-11-06

[基金项目] 安徽省高校自然科学研究重大项目 (KJ2019ZD28); 蚌埠医学院科技计划重点项目 (BYKY2019265ZD); 国家级大学生创新训练项目 (202110367032)

[作者单位] 1. 蚌埠医学院附属蚌埠第三人民医院 外科, 安徽 蚌埠 233000; 2. 蚌埠医学院 癌症转化医学安徽省重点实验室, 3. 蚌埠医学院 临床医学院 2020 级, 安徽 蚌埠 233030

[作者简介] 梅 帅 (1992-), 男, 硕士研究生。

[通信作者] 丁勇兴, 硕士研究生导师, 主任医师。E-mail: dxy0105@163.com

乳腺癌在全球范围内发病率逐年上升, 已位居女性癌症首位; 也是全球癌症发病的主要原因之一, 占有癌症病人的 11.7%, 每年死亡人数为 68.5 万人, 死亡率高达 6.9%, 是全球第五大癌症死亡原因^[1]。根据病人的激素受体及人上皮生长因子受体 2 (HER-2) 表达情况, 可将乳腺癌分为 4 种分子亚型^[2], 分子亚型与乳腺癌的治疗和预后密切相关, 探索乳腺癌预后相关因素有利于早期诊断和靶向治疗。微小 RNA (microRNA, miRNA) 是一种长度

在 19~25 个核苷酸的非编码 RNA,其可以通过和靶基因 mRNA 的碱基配对,引导沉默复合体降解 mRNA 或阻碍其翻译,从而发挥癌基因或抑癌基因的作用。本课题组前期研究^[3]发现,miR-5585-5p 可促进乳腺癌的发生发展,利用 TCGA 数据库分析发现,多聚免疫球蛋白受体 (Polymeric immunoglobulin receptor, pIgR) 在癌症组织中表达较癌旁组织降低,且与 miR-5585-5p 存在结合位点。本研究旨在进一步分析乳腺癌组织中 miR-5585-5p 和 pIgR 的差异表达情况,并分析其与临床病理学特征的关系及临床意义。

1 资料与方法

1.1 一般资料 临床病理标本选自 2020 年 1-12 月蚌埠医学院第一附属医院甲乳外科及中德乳腺科手术治疗的 44 例乳腺浸润性导管癌 BRCA 石蜡包埋组织 (BRCA 组),另选取同期 5 例非癌症病人的正常乳腺组织标本作为对照组 (NCT 组)。纳入标准:病人手术前无长期服用非甾体类抗炎药物史;无其他恶性肿瘤病史;其中乳腺癌病人术前检查时未发现明显的远处转移,且手术前、手术中均未进行内分泌或放化疗治疗等。观察组病人均为女性,年龄 35~55 岁。由 2 位病理医生对所有标本的病理结果进行确认,其中组织学分级 I~II 级 22 例,III 期 22 例;淋巴结转移 26 例,其中淋巴结转移数目 ≥ 3 个 16 例;病理类型均为浸润性导管癌。对照组病人均为女性,年龄 37~54 岁。2 组性别、年龄均具有可比性。

1.2 免疫组织化学法检测 BRCA 及 NCT 中 pIgR 表达情况 将石蜡包埋的乳腺组织块做 4 μm 厚连续石蜡切片,脱蜡至水化,滴加 3% H_2O_2 ,室温孵育 10 min,以阻断内源性过氧化物酶,PBS 洗 3 遍;修复抗原,37 $^{\circ}\text{C}$ 湿盒中孵育一抗 2 h,PBS 洗 3 遍;37 $^{\circ}\text{C}$ 湿盒中孵育二抗 1 h,PBS 洗 3 遍;DAB 显色;显微镜下观察拍照。pIgR 免疫组织化学结果判定:以细胞膜出现棕黄色颗粒为判断标准,不着色或着色阳性的细胞数 $\leq 10\%$ 计 0 分, $> 10\%$ 为阳性,其中着色弱且不连续计 1 分,着色中等或部分不连续计 2 分,着色强且连续计 3 分。将 0 分、1 分判定为 pIgR 低表达;2 分、3 分判定为 pIgR 高表达。

1.3 荧光定量 PCR (qRT-PCR) 技术检测 miR-5585-5p 对 pIgR 调控作用

1.3.1 材料与试剂 Trizol 试剂 (Invitrogen 公司);焦碳酸二乙酯 (DEPC) 采购于 Sigma 公司;qRT-PCR

试剂、反转录试剂盒 (Genecopoeia 公司);DEPC (Sigma 公司);兔抗人 pIgR 一抗 (proteintech 公司)。人乳腺癌细胞株 SKBR-3 采购于中国科学院细胞研究所;新生胎牛血清采购于 LONSA 公司;DMEM 培养基采购于 Gibco 公司;has-miR-5585-5p mimics 采购于上海吉玛制药技术有限公司。

1.3.2 细胞培养 SKBR-3 细胞使用含 10% 灭活胎牛血清的 DMEM 高糖培养基,培养于 37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 环境的细胞培养箱中,定期观察细胞生长状态,待细胞密度生长至 70% 左右时分瓶传代或进行后续实验。

1.3.3 细胞铺板 将处于对数生长期的细胞经胰酶消化,1 000 g 离心 5 min,弃上清液,加入 1 mL 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基重悬细胞,细胞计数后以每孔 10 万个细胞接种于 6 孔板内,次日进行转染。

1.3.4 细胞转染 将处于对数生长期的 SKBR-3 细胞接种至 6 孔板,当细胞密度达 50%~60% 时,设空白对照组与实验组,其中空白对照组加入 2 mL 无血清培养基,实验组每孔加入 500 μL 转染试剂 (A 液为 250 μL Opti-MEM + 5 μL Lipofectamine 2000,B 液为 250 μL Opti-MEM + 5 μL miR-5585-5p mimics, has-miR-5585-5p mimics 序列: UGA AGU ACC AGC UAC UCG AGA G,将 A、B 液混合均匀后静置一段时间即可) 和 1.5 mL 无血清培养基,轻轻摇晃均匀后移入细胞培养箱中培养。

1.3.5 RNA 提取 利用胰酶消化细胞,1 000 g 离心 5 min,弃上清液,加入 1 mL Trizol (裂解液) 重悬细胞,反复吹打,充分混匀后转移至预冷的 1.5 mL 无酶 Ep 管中,冰上静置 10 min;加入 0.2 mL 三氯甲烷剧烈振荡 15 s 成乳状,冰上放置 5 min;冷冻离心机 12 000 g、4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 15 min;吸取上清液至新的 1.5 mL 无酶 Ep 管中,以枪头不吸到中层的情况下尽量多吸,加入与上清液相同体积的异丙醇,轻轻颠倒混匀,室温静置 15 min,每隔 5 min 混匀一次;冷冻离心机 12 000 g、4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 10 min,弃上清液,倒扣干净;加入 1 mL 75% 乙醇,洗涤 RNA,旋涡震荡均匀;冷冻离心机 7 600 g、4 $^{\circ}\text{C}$ 离心 5 min,弃上清液,加入适量 DEPC 水,充分溶解 RNA,置于 -80 $^{\circ}\text{C}$ 冰箱中备用。

1.3.6 qRT-PCR 采用反转录试剂盒,将上述提取的 RNA 逆转录为 cDNA;利用 SYBR 荧光染料法,进行 PCR 扩增,以 GAPDH 为内参,所用引物序列见表 1。qRT-PCR 反应参数:95 $^{\circ}\text{C}$ 预变性 10 min,95 $^{\circ}\text{C}$

5 s, 57 °C 30 s, 72 °C 30 s, 40 个循环。获得数据采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算相对表达量。

表 1 引物序列

基因名称	上游序列	下游序列
pIgR	CCA GCC TTT CTC GTT CC	CAG TCC TTT TGG CAG CTC
GAPDH	CAG CCT CAA GAT CAT CAG CA	TGT GGT CAT GAG TCC TTC CA

1.4 生物信息学分析 miR-5585-5p 对 pIgR 调控作用 利用 TargetScanHuman7.2 miRNA 靶基因数据库,检索 pIgR 是否与 miR-5585-5p 存在结合位点。利用癌症基因组图谱 (TCGA) 数据库,分析 pIgR 在

	Predicted consequential pairing of target region (top) and miRNA (bottom)	Site type	Context++ score	Context++ score percentile	Weighted context++ score	Conserved branchlength	PCT
Position 1713-1720 of PIGR 3' UTR	5' ...UUUCCUCUGAGUUCU--GUACUCA... 	8mer	-0.27	95	-0.27	C	N/A
hsa-miR-5585-5p	3' GAGAGCUCACUCCAGCAUGAAGU						

图1 miR-5585-5p与其靶基因pIgR存在结合位点 (TargetScanHuman7.2)

2.2 miR-5585-5p 下调 pIgR 表达 为进一步证实 miR-5585-5p 对 pIgR 表达的调控,以 miR-5585-5p 类似物转染乳腺癌细胞 SKBR-3,利用 qRT-PCR 检测 pIgR mRNA 相对表达量,结果显示,实验组 pIgR 表达明显低于空白对照组 ($P < 0.01$) (见表 2)。

表 2 miR-5585-5p 对乳腺癌细胞 SKBR-3 中 pIgR 表达的影响 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	pIgR mRNA	t	P
空白对照组	3	1.00 ± 0.01		
实验组	3	0.20 ± 0.14	9.87	<0.01

2.3 生物信息学分析乳腺癌组织中 pIgR 表达及临床意义 为分析 pIgR 在乳腺癌组织中差异表达情况,从 TCGA 数据集 (<https://portal.gdc.com>) 获取 1 090 个乳腺癌肿瘤的 RNA 测序数据 (第 3 级) 和相应的临床信息,另从 TCGA 数据库获取对照组 113 例良性病例组织样本数据,统计分析结果显示,pIgR 在乳腺癌病人癌组织中表达明显低于良性对照组 ($P < 0.01$) (见表 3),且不同分期乳腺癌病人肿瘤组织中 pIgR 表达均低于良性对照组 ($P < 0.01$),但不同分期期间差异无统计学意义 ($P > 0.05$) (见表 4)。根据 pIgR 表达,将乳腺癌病人分为 pIgR 低表达组 ($n = 545$) 和高表达组 ($n = 545$) 进行生存分析,pIgR 低表达组 5 年生存率为 20.18%,病人生存时间中位数为 2.07 年,上四分位数为 4.28 年,下四分位数为 1.12 年;pIgR 高表达组 5 年生存率为 25.69%,病人生存时间中位数为 2.58 年,上四分位

乳腺癌组织与正常乳腺组织中的差异表达,并进行生存分析。

1.5 统计学方法 采用 t 检验、 χ^2 检验和四格表确切概率法。

2 结果

2.1 生物信息学分析 miR-5585-5p 与 pIgR 潜在结合位点 利用 TargetScanHuman7.2 数据库分析结果显示,miR-5585-5p 与 pIgR 存在结合位点 (见图 1),表明 pIgR 可能为 miR-5585-5p 的潜在靶基因之一。

数为 5.13 年,下四分位数为 1.37 年,pIgR 低表达组病人 5 年生存率低于高表达组 ($\chi^2 = 5.38, P < 0.05$)。

表 3 TCGA 数据库中乳腺癌与正常组织中 pIgR 的差异表达 ($\bar{x} \pm s$)

分组	n	pIgR mRNA	t	P
良性对照组	113	6.753 ± 2.82		
BRCA	1 090	3.02 ± 2.42	15.42	<0.01

表 4 pIgR 在不同分期乳腺癌病人肿瘤组织中的表达 ($\bar{x} \pm s$)

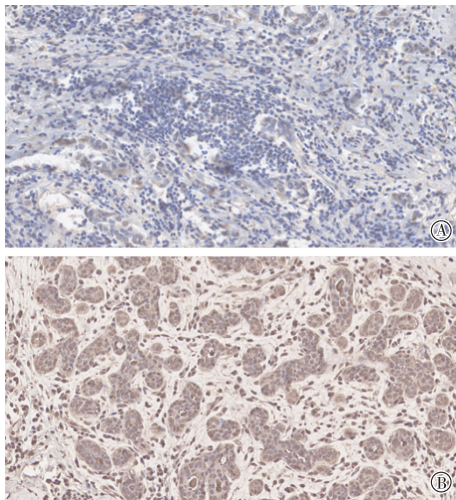
分期	n	pIgR
良性对照组	113	6.75 ± 2.82
I 期	182	3.19 ± 2.19 **
II 期	624	2.85 ± 2.42 **
III 期	251	3.26 ± 2.51 **
IV 期	33	3.28 ± 2.46 **
F	—	61.248
P	—	<0.01
MS 组内	—	7 186.657

q 检验:与良性对照组比较 ** $P < 0.01$

2.4 pIgR 在乳腺浸润性导管癌病人肿瘤组织中表达 利用免疫组织化学方法比较 pIgR 在 BRCA 组与 NCT 组中表达情况,结果显示,pIgR 在 BRCA 组表达明显低于 NCT 组 (见图 2)。

2.5 pIgR 的表达与乳腺浸润性导管癌病人临床病理关系 基于 pIgR 在 BRCA 组病人中表达水平,分

析 pIgR 表达与病人临床病理的相关性,结果显示,不同年龄段、PR 表达病人的 pIgR 表达差异均无统计学意义($P > 0.05$),而不同组织学分级、淋巴结转移数目和 HER-2、ER 表达病人的 pIgR 表达差异均有统计学意义($P < 0.05 \sim P < 0.01$)(见表 5)。



A: 乳腺癌组织; B: 良性肿瘤组织

图2 免疫组织化学法分析pIgR在乳腺癌组织的表达

表5 pIgR 表达与乳腺浸润性导管癌病人临床病理特征关系(n)

临床特征	n	pIgR 相对表达水平		校正 χ^2	P
		低表达	高表达		
年龄/岁					
≤45	21	8	13	2.28	>0.05
>45	23	14	9		
组织学分级/级					
I ~ II	22	7	15	5.82	<0.05
III	22	15	7		
淋巴结转移数目					
1 ~ 3	17	5	12	8.33	<0.05
>3	9	8	1		
ER					
-	11	9	2	5.94	<0.05
+	33	13	20		
PR					
-	14	9	5	1.68	>0.05
+	30	13	17		
HER-2					
-	18	3	15	13.54	<0.01
+	26	19	7		

3 讨论

乳腺癌是女性最常见的恶性肿瘤,目前临床针对乳腺癌主要采用手术为主、化疗为辅的治疗方式,

但不同分子分型的乳腺癌病人治疗方案各不相同^[4-5]。乳腺癌是一种异质性疾病,其组织中的生物学指标 ER、PR、HER-2 的表达情况往往是治疗方法选择及评估病人预后的决定性因素^[6-7]。因此,初期诊断时准确评估乳腺癌病人临床病理特征和分子分型,在治疗方案的选择、预后评估等方面具有重要意义。

miRNA 是一种长度在 19 ~ 23 nt 的一段非编码小 RNA,通过与 mRNA 的 3'非编码区结合来抑制基因的表达。研究^[8]显示,与 ER 阴性肿瘤组织样本相比,ER 阳性的乳腺肿瘤中 miR-196a 表达水平更高,且 miR-196a 通过靶向抑制 SPRED1 表达增强了人乳腺癌细胞 MCF-7 的细胞增殖、迁移和侵袭能力。KUDO 等^[9]研究表明,miR-183-5p 靶向调控 PLK1 基因,有效降低其蛋白表达,这种 miRNA 驱动的 PLK1 表达调节使乳腺癌细胞对 PLK1 特异性抑制剂 NMS-P937 敏感,从而协同促进细胞凋亡。本课题组前期研究^[3]发现,miR-5585-5p 在乳腺癌紫杉醇耐药诱导中发挥重要作用。本研究通过 TargetScanHuman 7.2 数据库预测 pIgR 可能是 miR-5585-5p 的靶基因之一,在人乳腺癌细胞中转染 miR-5585-5p 模拟物后,pIgR mRNA 的表达明显下调,证实 miR-5585-5p 可下调 pIgR 的表达。

pIgR 是二聚体 IgA 和五聚体 IgM 的特异性受体,广泛分布于上皮细胞基底,介导 IgA 与 IgM 的跨膜转运,在固有免疫及适应性免疫之间起充当链接的桥梁作用,是黏膜免疫与抗感染免疫中的重要成分^[10]。近年研究^[11-12]发现,pIgR 在不同癌症中发挥不同作用,如在肺癌、胰腺癌、鼻咽癌中呈低表达,而在结肠癌、卵巢癌、食管癌及肝癌等癌症中表达上调。LIU 等^[13]研究发现,pIgR 阳性表达与结肠癌肝转移相关,结肠癌肝转移中 pIgR 表达阳性病人的总生存期明显低于 pIgR 表达阴性病人,结肠癌肝转移中 pIgR 阳性是肝切除术后总生存期的独立预后因素。QI 等^[14]研究证实,pIgR 低表达与晚期临床分期、T 分期、N 分期和远处转移密切相关,pIgR 低表达的鼻咽癌病人总生存期明显短于高表达病人,可作为判断鼻咽癌病人预后的独立指标。

BAO 等^[15]利用测序技术,鉴定乳腺癌差异表达基因(DEGs),发现 pIgR 在乳腺癌中表达下调,分析其可能通过与细胞外基质受体相互作用,在乳腺癌中发挥重要作用。XIAO 等^[16]研究发现,pIgR 在相对低风险的乳腺癌病人中表达水平高于高风险组,提示 pIgR 的低表达可能与乳腺癌病人的预后不良

相关。本研究首先利用 TCGA 数据库分析乳腺癌病人肿瘤组织与良性病例间 pIgR 的差异表达,发现 pIgR 在乳腺癌组织中表达明显低于良性组织;生存预后分析结果亦表明,低表达 pIgR 病人的 5 年生存率明显低于高表达病人,表明 pIgR 表达可能与乳腺癌发生发展及预后相关。因此,本研究进一步采用乳腺癌临床样本,分析 pIgR 表达与乳腺癌临床病理的相关性,结果显示,相对于乳腺良性肿瘤,乳腺癌组织中 pIgR 表达下调,且不同年龄段、PR 表达情况的乳腺癌病人 pIgR 表达差异均无统计学意义,而不同组织学分级、淋巴结转移数目和 HER-2、ER 表达病人的 pIgR 表达差异均有统计学意义,提示其可能可作为生物标志物,帮助进行乳腺癌的分子分型和预后判断。

综上,miR-5585-5p 可靶向调控 pIgR 表达,乳腺癌病人 pIgR 低表达可能与淋巴结转移和 HER-2 过表达相关,这为乳腺癌的早期筛查、分子分型及治疗方案的制定提供了一定参考价值。

[参 考 文 献]

- [1] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL RL, *et al.* Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209.
- [2] SØRLIE T, PEROU CM, TIBSHIRANI R, *et al.* Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(19):10869.
- [3] 魏欣宇, 高鹏, 刘佳欣, 等. 紫杉醇耐药乳腺癌细胞外泌体来源的 miR-5585-5p 诱导乳腺癌细胞产生耐药表型研究[J]. *蚌埠医学院学报*, 2021, 46(8):989.
- [4] 黄建棋, 郭文利, 陆建菊, 等. 乳腺癌患者外周血中趋化因子及其受体表达水平变化在乳腺癌发病机制中的作用[J]. *中国妇幼保健*, 2020, 35(24):4846.
- [5] 司君茹, 徐玉清. N-6 甲基腺嘌呤在乳腺癌发病机制及临床治疗中的研究进展[J]. *肿瘤学杂志*, 2020, 26(12):1025.
- [6] 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.

- [7] AURILIO G, DISALVATORE D, PRUNERI G, *et al.* A meta-analysis of oestrogen receptor, progesterone receptor and human epidermal growth factor receptor 2 discordance between primary breast cancer and metastases[J]. *Eur J Cancer*, 2014, 50(2):277.
- [8] JIANG CF, SHI ZM, LI DM, *et al.* Estrogen-induced miR-196a elevation promotes tumor growth and metastasis via targeting SPRED1 in breast cancer[J]. *Molecular cancer*, 2018, 17(1):83.
- [9] KUDO M, ZALLES N, DISTEFANO R, *et al.* Synergistic apoptotic effect of miR-183-5p and Polo-Like kinase 1 inhibitor NMS-P937 in breast cancer cells[J]. *Cell death and differentiation*, 2022, 29(2):407.
- [10] TURULA H, WOBUS CE. The role of the polymeric immunoglobulin receptor and secretory immunoglobulins during mucosal infection and immunity[J]. *Viruses*, 2018, 10(5):237.
- [11] FRISTEDT R, ELEBRO J, GABER A, *et al.* Reduced expression of the polymeric immunoglobulin receptor in pancreatic and periampullary adenocarcinoma signifies tumour progression and poor prognosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(11):e112728.
- [12] YUE X, AI J, XU Y, *et al.* Polymeric immunoglobulin receptor promotes tumor growth in hepatocellular carcinoma [J]. *Hepatology*, 2017, 65:1948.
- [13] LIU F, YE P, BI T, *et al.* COLORECTAL Polymeric Immunoglobulin Receptor Expression is Correlated with Hepatic Metastasis and Poor Prognosis in Colon Carcinoma Patients with Hepatic Metastasis[J]. *Hepatogastroenterology*, 2014, 61(131):652.
- [14] QI X, LI X, SUN X. Reduced expression of polymeric immunoglobulin receptor (pIgR) in nasopharyngeal carcinoma and its correlation with prognosis[J]. *Tumour Biol*, 2016, 37(8):11099.
- [15] BAO Y, WANG L, SHI L, *et al.* Transcriptome profiling revealed multiple genes and ECM-receptor interaction pathways that may be associated with breast cancer[J]. *Cell Mol Biol Lett*, 2019, 24:38.
- [16] XIAO B, CHEN L, KE Y, *et al.* Identification of methylation sites and signature genes with prognostic value for luminal breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2018, 18(1):405.

(本文编辑 卢玉清)