

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.040

miRNA 作为乳腺癌无创标志物的研究进展*

王晓刚¹综述,陈 坤²,王慧玲³审校

广西壮族自治区桂东人民医院:1. 医疗管理科;2. 乳腺甲状腺外科,广西梧州 543001;

3. 广东省肇庆市第一人民医院医务科,广东肇庆 526000

关键词:乳腺癌; 无创标志物; 微小核糖核酸

中图分类号:R737.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2020)20-3038-04

微小核糖核酸(miRNA)是一种 18~25 个核苷酸长度的单链、进化高度保守的小分子非编码 RNA^[1]。miRNA 无开放阅读框,不能编码任何蛋白质,却能通过降解信使 RNA(mRNA)或抑制蛋白质翻译来调控基因表达^[2]。miRNA 在肿瘤发生、发展中的机制已是研究热点。miRNA 在细胞增殖、凋亡、分化和入侵的多种生理及病理进程中发挥重要作用^[3],miRNA 具有组织特异性和时序性^[4]。近年来,越来越多的研究表明,不同类型癌症的一些 miRNA 表达不同,如肺癌^[5]、多发性骨髓瘤^[6]、乳腺癌^[7]、结直肠癌^[8]、神经胶质瘤^[9]和肝细胞癌^[10]。全血或特定成分血的 miRNA 有助于肿瘤的诊断^[11]。ARROYO 等^[12]证实,大多数的循环 miRNA 与 Argonaute2 核糖蛋白复合物(Ago2)结合,形成循环 miRNA-Ago2 复合物,使血液中的 miRNA 稳定存在。miRNA 在血浆或血清中相当稳定,可能成为检测癌症的有效无创标志物^[13]。

乳腺癌是世界范围内女性最常见的一种恶性肿瘤,且是全球女性癌症死亡的首要原因^[14],全球女性死亡的第二大原因^[15],每年有超过 1 000 000 例新发病例确诊^[16]。尽管乳腺癌患者的预后已大为改善,但仍然有约 1/3 的女性死于这种疾病,死因主要来自肿瘤转移,尤其是脑转移^[17]。随着现代医学技术的快速发展,乳腺癌的早期诊断对提高疗效和改善预后起到了至关重要的作用^[18]。分子生物标志物如孕激素受体、雌激素受体和人类表皮生长因子受体,已用于诊断或预测肿瘤预后^[19],但这些生物标志物不能从外周血直接提取,存在一定的局限性,需要寻求癌症早期诊断更精准的生物标志物。液体活检由于无创和低成本,正成为乳腺癌新的诊断方法。由于血液采集具有简单、方便、非侵入性等优点,血液 miRNA 作为一项无创生物标志物得到了广泛的研究,因而检测人血液中的 miRNA 作为乳腺癌的早期诊断指标,将具有重要的临床意义。

1 miRNA 作为乳腺癌无创标志物方面的研究进展

有研究证实,miRNA 的表达模式与肿瘤恶性程度相关,并且循环 miRNA 具有易分离性和稳定性的

特点,可被均匀地扩增和量化,它们代表了一类新出现的乳腺癌生物标志物^[20-21]。循环 miRNA 在乳腺癌诊断、耐药性预测、预后方面的研究越来越受到相关学者的关注和重视。

1.1 miRNA 作为乳腺癌诊断方面的无创标志物 miRNA 能特异地表达于乳腺癌患者的血液中,并且乳腺癌患者的血液中可筛选出特定 miRNA,某些 miRNA 对于乳腺癌的诊断有着较高的灵敏度和特异度。EICHELSER 等^[22]报道,患者的血清存在乳腺癌特定的 miRNA 表达,乳腺癌组外泌体 miR-101 和 miR-372 水平明显高于健康对照组。此外,该研究发现三阴性乳腺癌患者的外泌体 miR-373 水平高于 luminal 乳腺癌患者和健康对照者,并进一步认为外泌体 miR-101 和 miR-372 可以作为乳腺癌的特异标志物,且外泌体 miR-373 为三阴性乳腺癌的表型。HENEGHAN 等^[23]的研究证明,循环 miRNA-195 在乳腺癌患者中能特异性表达,通过对外周血中 miRNA-195 的检测可以将乳腺癌患者与其他种类的恶性肿瘤患者、健康人群区分开,而且单独检测循环 miRNA-195 的表达情况用于乳腺癌的诊断,其灵敏度为 88.0%,特异度为 91.0%。SHAO 等^[24]研究认为,血浆 miR-200a[曲线下面积(AUC)为 0.881,灵敏度为 94.1%,特异度为 76.7%]和 miR-210(AUC 为 0.851,灵敏度为 88.2%,特异度为 72.1%)对乳腺癌有着较高的诊断效能。SHAKER 等^[25]检测了 80 例非转移性乳腺癌患者、20 例转移性乳腺癌患者和 30 例健康对照者血清标本,发现 miR-29b-2、miR-155、miR-197 和 miR-205 在乳腺癌患者的血清中明显上调,进一步认为 miR-29b-2、miR-155、miR-197、miR-205 可作为有效的乳腺癌筛查无创标志物。

某些单个 miRNA 诊断乳腺癌的准确率、灵敏度、特异度可能具有一定的局限性,一些学者试图利用多种循环 miRNA 或循环 miRNA 与传统的血清学肿瘤标志物联合检测来提高乳腺癌的诊断效能。SHIMOMURA 等^[26]发现,血清 miR-1246、miR-1307-3p、miR-4634、miR-6861-5p 和 miR-6875-5p 能够诊断乳

* 基金项目:广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹资金课题(Z2016280)。

腺癌,这 5 种 miRNA 组合诊断乳腺癌的灵敏度为 97.3%,特异度为 82.9%,在测试队列中,该组合对乳腺癌的准确率为 89.7%,可检测早期乳腺癌,对 Tis 型乳腺癌的灵敏度为 98.0%。ZHANG 等^[27]对 76 例早期诊断的乳腺癌患者及 52 例健康女性进行了血清 miRNA 的表达谱检测,早期乳腺癌患者血清标本中有 23 种 miRNA 表达失调,其中有 22 种 miRNA 表达上调,1 种 miRNA(miRNA-202-3p)表达下调。miRNA-199a、miRNA-29c、miRNA-424 三者联合检测诊断乳腺癌的灵敏度为 77.6%,特异度为 84.6%,AUC 为 90.0%,并证实这 3 种 miRNA 联合检测用于乳腺癌的诊断效能较高。LU 等^[28]的团队分析了 102 例乳腺癌患者及 90 例健康女性血浆 miR-127-3p 和人附睾蛋白-4(HE4)的表达情况,发现乳腺癌患者血浆 miRNA-127-3p 和 HE4 联合检测能明显提高乳腺癌的诊断效能,提示传统的血清学肿瘤标志物与循环 miRNA 进行联合检测可提高检测的准确性。CUK 等^[29]报道,miRNA-148b、miRNA-376c、miRNA-409-3p 和 miRNA-801 这 4 种 miRNA 在乳腺癌患者中的表达明显上调,miRNA-148b、miRNA-409-3p 和 miRNA-801 三者组合时诊断效能最佳,其 AUC 为 69.0%,灵敏度为 70.0%,特异度为 55.0%。

1.2 miRNA 作为乳腺癌耐药预测方面的无创标志物 化疗在转移性乳腺癌的治疗中起到了重要作用,耐药将会阻碍化疗,导致癌症复发或转移,因此,在转移性乳腺癌患者外周血中寻找高度敏感、特异、非侵入性的预测性生物标志物显得非常迫切。SHAO 等^[24]研究认为,高水平的血浆 miR-200a 和 miR-210 与转移性乳腺癌患者的化疗耐药性相关,血浆 miR-200a 和 miR-210 可能是转移性乳腺癌患者化疗耐药性预测的有效生物标志物。LIU 等^[30]的研究团队认为,血清 miR-21 和 miR-125b 水平与化疗反应相关,血清 miR-21 和 miR-125b 被认为是新辅助化疗反应和乳腺癌预后的无创预测标志物。以上研究结果提示,循环 miRNA 在乳腺癌的化疗耐药过程中起到重要作用,循环 miRNA 可作为乳腺癌化疗耐药预测方面的无创标志物。

1.3 miRNA 作为乳腺癌预后评估方面的无创标志物 目前乳腺癌复发患者多预后不佳,miRNA 与乳腺癌预后密切相关,因此临床上迫切需要新的无创预后生物标志物来监测乳腺癌的复发,推进和启动乳腺癌的个性化治疗,最终提高患者的存活率。LIU 等^[30]的研究团队认为,血清 miR-21 和 miR-125b 与无病生存相关,血清 miR-21 和 miR-125b 可作为乳腺癌预后评估的无创预测标志物。LI 等^[31]的研究表明,外泌体 miR-1246 可以通过抑制周期蛋白 G2(Cyclin-G2)的表达来提示乳腺癌的进展。SHAKER 等^[25]研究发现,miR-155 和 miR-205 的表达与乳腺癌远处转移密切相关,血清 miR-92a 和 miR-21 的表达水平与乳腺

肿瘤大小和淋巴结转移存在相关性。HUO 等^[32]鉴定了 7 种在复发和未复发的乳腺癌患者中异常表达的 miRNA,发现 miR-21-5p、miR-375、miR-205-5p 和 miR-194-5p 的表达上调以及 miR-382-5p、miR-376c-3p 和 miR-411-5p 的表达下调,均与乳腺癌复发有关。SUETA 等^[33]及其团队发现 384 个来自乳腺癌患者的外泌体 miRNA,并证实在复发的患者中 miR-338-3p、miR-340-5p、miR124-3p 明显表达上调,miR-29b-3p、miR-20b-5p、miR17-5p、miR-130a-3p、miR-18a-5p、miR-195-5p、miR-486-5p、miR-93-5p 明显表达下调,他们认为以上 11 个外泌体 miRNA 与乳腺癌复发相关,可作为乳腺癌的预后因子。YANG 等^[34]研究认为,miR-30 家族成员将成为乳腺癌的生物标志物,miR-30c 与乳腺癌转移具有高度正相关性,并确认 miR-30e、miR-30a、miR-30c 为乳腺癌患者淋巴结转移和无病生存的新的预后评估生物标志物。以上的研究结果都表明,miRNA 可作为乳腺癌预后评估的无创标志物。

2 总结与展望

早期诊断乳腺癌对于提高乳腺癌的疗效和改善预后是至关重要的。miRNA 具备作为乳腺癌潜在的无创生物标志物、耐药预测无创标志物和预后评估无创标志物的潜力。目前,miRNA 作为乳腺癌无创标志物的研究仍存在以下问题:(1)miRNA 对于乳腺癌具体精确的调控机制还不是特别清楚,还需要对乳腺癌诊断、治疗和预后评估等方面深入研究;(2)有待更深入的研究来验证循环 miRNA 在乳腺癌的早期或晚期阶段、治疗反应及患者预后方面的临床意义;(3)目前尚未制定标准化的 miRNA 测定方法;(4)不同标本类型、不同人群的检测结果可能存在差异;(5)循环 miRNA 受人体生理及病理状态的影响。有效解决以上问题将有助于循环 miRNA 作为无创标志物的临床转化,实现乳腺癌早期无创诊断,为乳腺癌诊断提供更多的新思路和新方法,以及为乳腺癌的诊断及预后判断提供理论依据。近年来,miRNA 在乳腺癌的诊断、耐药预测、预后评估方面不断取得突破性进展,miRNA 作为乳腺癌的无创标志物有着广阔的应用前景。

参考文献

- [1] CARTHEW R, SONTHEIMER E. Origins and mechanisms of miRNAs and siRNAs[J]. Cell, 2009, 136(4): 642-655.
- [2] VICTOR A. The functions of animal microRNAs[J]. Nature, 2004, 431(7006): 350-355.
- [3] ALDER H, TACCIOLI C, CHEN H, et al. Dysregulation of miR-31 and miR-21 induced by zinc deficiency promotes esophageal cancer[J]. Carcinogenesis, 2012, 33(9): 1736-1744.
- [4] EBERT M S, SHARP P A. MicroRNA sponges progress

- and possibilities[J]. RNA, 2010, 16(11):2043-2050.
- [5] HUANG H, JIANG Y, WANG Y, et al. miR-5100 promotes tumor growth in lung cancer by targeting Rab6[J]. Cancer Letters, 2015, 362(1):15-24.
 - [6] ZHAO J J, LIN J, ZHU D. miR-30-5p functions as a tumor suppressor and novel therapeutic tool by targeting the oncogenic Wnt/beta-catenin/BCL9 pathway [J]. Cancer Res, 2014, 74(6):1801-1813.
 - [7] PATEL Y, SHAH N, LEE J S. A novel double-negative feedback loop between miR-489 and the HER2-SHP2-MAPK signaling axis regulates breast cancer cell proliferation and tumor growth[J]. Oncotarget, 2016, 7(14):18295-18308.
 - [8] LI B, XIE Z, LI B. miR-152 functions as a tumor suppressor in colorectal cancer by targeting PIK3R3[J]. Tumour Biol, 2016, 37(8):10075-10084.
 - [9] EMDAD L, JANJIC A, ALZUBI M A, et al. Suppression of miR-184 in malignant gliomas upregulates SND1 and promotes tumor aggressiveness[J]. Neuro Oncol, 2015, 17(3):419-429.
 - [10] JUNG K H, ZHANG J, ZHOU C. Differentiation therapy for hepatocellular carcinoma: multifaceted effects of miR-148a on tumor growth and phenotype and liver fibrosis [J]. Hepatology, 2016, 63(3):864-879.
 - [11] ACKES C, MEESE E, KELLER A. Specific miRNA disease biomarkers in blood, serum and plasma: challenges and prospects[J]. Mol Diagn Ther, 2016, 20(6):509-518.
 - [12] ARROYO J D, CHEVILLET J R, KROH E M, et al. Argonaute2 complexes carry a population of circulating microRNAs independent of vesicles in human plasma[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2011, 108(12):5003-5008.
 - [13] AL-KHANBASHI M, CARAMUTA S, ALAJMI A M, et al. Tissue and serum miRNA profile in locally advanced breast cancer (labc) in response to neo-adjuvant chemotherapy (nac) treatment [J]. PLoS One, 2016, 11(4):e0152032.
 - [14] TORRE L A, SIEGEL R L, WARD E M, et al. Review global cancer incidence and mortality rates and trends-an update[J]. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2016, 25(1):16-27.
 - [15] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics [J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
 - [16] COONEY M A, CULLETONQUINN E, STOKES E. Current knowledge of pain after breast cancer treatment: a systematic review[J]. Pain Manag Nurs, 2013, 14(2):110-123.
 - [17] OEHRlich N E, SPINELI L M, PAPENDORF F, et al. Clinical outcome of brain metastases differs significantly among breast cancer subtypes[J]. Oncol Lett, 2017, 14(1):194-200.
 - [18] TAKAHASHI T A, LEE C I, JOHNSON K M. Breast cancer screening: does tomosynthesis augment mammography[J]. Cleve Clin J Med, 2017, 84(7):522-527.
 - [19] WESSELING J, TINTERRI C, SAPINO A, et al. An international study comparing conventional versus mRNA level testing (TargetPrint) for ER, PR, and HER2 status of breast cancer[J]. Virchows Arch, 2016, 469(3):297-304.
 - [20] YAN S, HAN B, GAO S, et al. Exosome-encapsulated microRNAs as circulating biomarkers for colorectal cancer[J]. Oncotarget, 2017, 8(36):60149-60158.
 - [21] WEIDLE U H, DICKOPF S, HINTERMAIR C, et al. The role of micro RNAs in breast cancer metastasis: pre-clinical validation and potential therapeutic targets[J]. Cancer Genom Proteom, 2018, 15(1):17-39.
 - [22] EICHELSER C, STÜCKRATH I, MÜLLER V, et al. Increased serum levels of circulating exosomal microRNA-373 in receptor-negative breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2014, 560(20):9650-9663.
 - [23] HENEGHAN H M, MILLER N, KELLY R, et al. Systemic miRNA-195 differentiates breast cancer from other malignancies and is a potential biomarker for detecting noninvasive and early stage disease[J]. Oncologist, 2010, 15(7):673-682.
 - [24] SHAO B, WANG X, ZHANG L, et al. Plasma microRNAs predict chemoresistance in patients with metastatic breast cancer[J]. Technol Cancer Res Treat, 2019, 18:1533033819828709.
 - [25] SHAKER O, MAHER M, NASSAR Y, et al. Role of microRNAs-29b-2, -155, -197 and -205 as diagnostic biomarkers in serum of breast cancer females [J]. Gene, 2015, 560(1):77-82.
 - [26] SHIMOMURA A, SHIINO S, KAWAUCHI J, et al. Novel combination of serum microRNA for detecting breast cancer in the early stage [J]. Cancer Science, 2016, 107(3):326-334.
 - [27] ZHANG L, XU Y, JIN X, et al. A circulating miRNA signature as a diagnostic biomarker for non-invasive early detection of breast cancer [J]. Breast Cancer Res Treat, 2015, 154(2):423-434.
 - [28] LU M H, JU S, SHEN X, et al. Combined detection of plasma miR-127-3p and HE4 improves the diagnostic efficacy of breast cancer [J]. Cancer Biomark, 2017, 18(2):143-148.
 - [29] CUK K, ZUCKNICK M, HEIL J, et al. Circulating microRNAs in plasma as early detection markers for breast cancer [J]. Int J Cancer, 2013, 132(7):1602-1612.
 - [30] LIU B Q, SU F, CHEN M W, et al. Serum miR-21 and miR-125b as markers predicting neoadjuvant chemotherapy response and prognosis in stage II / III breast cancer [J]. Hum Pathol, 2017, 64:44-52.
 - [31] LI X J, REN Z J, TANG J H, et al. Exosomal microRNA miR-1246 promotes cell proliferation, invasion and drug resistance by targeting CCNG2 in breast cancer [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 44(5):1741-1748.
 - [32] HUO D, CLAYTON W M, YOSHIMATSU T F, et al. Identification of a circulating microRNA signature to distinguish recurrence in breast cancer patients [J]. Oncotarget

get, 2016, 7(34):55231-55248.

- [33] SUETA A, YAMAMOTO Y, TOMIGUCHI M, et al. Differential expression of exosomal miRNAs between breast cancer patients with and without recurrence[J]. Oncotarget, 2017, 8(41):69934-69944.

- [34] YANG S J, YANG S Y, WANG D D, et al. The miR-30 family: versatile players in breast cancer[J]. Tumor Biol, 2017, 39(3):1010428317692204.

(收稿日期:2020-02-26 修回日期:2020-05-12)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.041

晚期前列腺癌的治疗进展^{*}

姬宏利¹, 王 梅¹, 苗 朋^{1△}综述, 姬宏娟²审校

1. 解放军联勤保障部队第九八八医院郑州院区肿瘤科, 河南郑州 450042; 2. 解放军联勤保障部队第九八八医院开封院区特诊科, 河南开封 475003

关键词: 前列腺癌; 内分泌治疗; 免疫治疗

中图法分类号: R737.25

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2020)20-3041-04

前列腺癌是常见的恶性肿瘤之一, 严重威胁男性健康。在 20 世纪 80 年代末和 20 世纪 90 年代初, 前列腺癌的发病率迅速升高, 成为男性最为常见的肿瘤^[1]。前列腺癌的发病率与年龄呈正相关, 通常随年龄增长而增加, 我国的发病率比欧美低, 但随着人们生活状态的改变, 近年来发病率有所增加。由于种种原因, 在我国大多数前列腺癌患者被发现时已经处于晚期或转移状态, 这使得低 5 年生存率和高病死率成为我国前列腺癌流行病学的主要特征^[2-3]。目前, 前列腺癌的发病机制尚不完全清楚, 大量的临床资料表明它与性激素有关, 可能为体内雄激素比值失衡导致。在临床上, 阻断雄激素常用于治疗前列腺癌, 但大多数雄激素依赖性前列腺癌经过一段时间治疗后, 将最终进展为去势抵抗性前列腺癌。本文总结了前列腺癌从基础研究到临床研究的最新进展, 现报道如下。

1 流行病学

前列腺癌在大多数亚洲国家或地区的发病率较低, 而在北美和斯堪的纳维亚半岛地区的发病率较高, 前列腺癌在非裔美国人中的发病率为世界最高。目前, 美国前列腺癌发病率已经超过肺癌, 成为第一位危害男性健康的肿瘤。在欧洲, 每年被确诊的前列腺癌新发病例约 260 万人。在亚洲, 前列腺癌发病率虽然远低于欧美, 但近年来呈逐步上升趋势。在中国台湾、上海, 同期肿瘤发病率的相关资料表明: 在过去的近 20 年里, 前列腺癌在上述地区的发病率依次增加了 8.5、3.3 倍。现如今, 前列腺癌在中国台湾的发病率大于 15/10 万^[4-5]。近年来, 美国前列腺癌患者的病死率下降到 30.3/10 万, 目前仍处于下降趋势,

主要归功于逐年进步的前列腺特异性抗原(PSA)筛查方法和治疗手段。然而, 该病的病死率和发病率在亚洲却逐年上升^[6]。因此, 本研究将前列腺癌的治疗进展概述如下。

2 内分泌治疗

2.1 内分泌治疗现状 雄激素是与正常前列腺细胞和前列腺癌细胞生长密切相关的激素^[7]。有研究提出, 需及时针对前列腺癌骨转移患者进行内分泌治疗, 即去除睾丸的外科手术去势或用雌激素拮抗剂去势^[8]。内分泌治疗被认为是目前转移性前列腺癌最有效的治疗方法之一^[9]。因而, 去势治疗或其他内分泌疗法已成为晚期前列腺癌的标准治疗方法, 也可作为行根治性切除或根治性放疗的前列腺癌的重要辅助治疗手段, 能够显著降低雄激素水平, 抑制前列腺癌细胞生长。目前, 通常使用的内分泌治疗药物包括抗雄激素药和雄激素受体阻断剂(例如戈舍瑞林等)^[10-12]。

2.2 内分泌治疗原理 男性大部分雄激素(睾酮)主要来源于睾丸间质细胞, 在 I 型和 II 型 5 α -还原酶的作用下, 能将雄激素(睾酮)还原为双氢睾酮, 双氢睾酮的生物活性比睾酮高 7 倍^[13]。此外, 肾上腺也能产生部分雄激素, 但这类雄激素是低活性的脱氢异雄甾酮和雄甾烯二酮^[14]。内分泌治疗的原理主要是采用雄激素受体抑制剂, 通过抑制细胞表面的二氢睾酮易位至细胞核, 调节基因表达和细胞生长, 进而引起雄激素截断, 最终导致雄激素敏感的前列腺癌细胞凋亡。

2.3 内分泌治疗方法

2.3.1 外科去势 HUGGINS 等^[15]对 21 例前列腺

* 基金项目: 解放军联勤保障部队第九八八医院(原解放军第一五三医院)基金项目(2012013)。

△ 通信作者, E-mail: 1693074030@qq.com。