

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.06.039

循环 miRNA 在乳腺癌诊断中的应用价值

张 强,谭小庆,李 灿 综述,刘 颖[△] 审校

重庆市人民医院健康管理(体检)中心,重庆 400013

关键词:乳腺癌; 循环微小 RNA; 病理分型

中图分类号:R446.9

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)06-0848-06

乳腺癌是女性最为常见的恶性肿瘤,其发病率呈快速增长趋势,已成为威胁女性健康的严重疾病。乳腺癌的早期诊断与分类治疗是提高患者生存率的关键,目前临床采用雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、表皮生长因子受体 2(HER2)、细胞角蛋白 5/6(CK5/6)、表皮生长因子受体(EGFR)和核抗原 Ki67 联合进行乳腺癌分类,应用 TMN 分期指导临床治疗。然而,不同亚型患者的疾病进程、病理机制及治疗手段不尽相同,传统方法在疾病早期诊断和分类治疗方面存在局限性。随着诊断技术的发展,人们对乳腺癌的生物学特征有了更深入的认识,根据基因表达谱的差异,可将乳腺癌分为 Lum A 型(ER+ 或 PR+、HER2-)、Lum B 型(ER+ 或 PR+、HER2+)、HER2 高表达型(ER-、HER2+)、基底细胞样型和正常细胞样型,这为乳腺癌的精准分型和治疗提供了重要基础。

实现乳腺癌早期诊断和精准分子分型的关键在于找到可靠的分子靶标,现有肿瘤标志物的灵敏度和特异度仍不够理想,临床应用中存在不确定性,寻求新的分子靶标是提高临床诊断技术的重要途径。存在于血清、唾液、尿液等体液中的细胞外微小 RNA(miRNA)被称作循环 miRNA,通常存在于体液中的外泌体、微小体和凋亡小体中,因为膜结构的保护作用使其免受 RNA 酶的降解。同时循环 miRNA 可以通过与蛋白分子结合的方式,或通过甲基化、尿苷化、腺苷化等修饰作用增加自身的稳定性。因此,循环 miRNA 可以长时间稳定存在于体液中,使其成为理想的潜在分子诊断标志物。表达谱分析将有助于临床对乳腺癌进行分子分型,且该方法较传统诊断方法更具早期诊断价值。

1 循环 miRNA 辅助乳腺癌的早期诊断

乳腺癌的早期诊断是提高疗效的关键,SAVARI 等^[1]和 ASAGA 等^[2]发现,miR-21 在乳腺癌患者中显著升高,提示其具有较高的早期诊断价值。多项研究证实,在早期乳腺癌患者中 miR-21 存在高表达,同时还存在 miR-155 高表达和 miR-92a 低表达^[3-5]。CHAN 等^[6]发现,miR-1、miR-92a、miR-133a 和 miR-

133b 是对乳腺癌具有较高诊断价值的循环 miRNA,其诊断效能均较高,曲线下面积(AUC)为 0.78~0.87,将其中两项联合进行诊断时,AUC 提高至 0.90~0.91,且在乳腺癌患者中 miR-92a 的表达水平明显增高。ZHAO 等^[7]发现,具有乳腺癌诊断价值的循环 miRNA 有 Let-7c、miR-589、miR-425 * 和 Let-7d *。此外,ENDERS 等^[8]不仅证实了 miR-21 在乳腺癌中的诊断价值(AUC=0.81),同时还发现了另外 3 个具有诊断价值的循环 miRNA:miR-16、miR-451 和 miR-145,AUC 分别为 0.91、0.94 和 0.63,miR-451 和 miR-145 联合诊断乳腺癌的 AUC 为 0.96。

CUK 等^[9]发现,miR-148b、miR-376c、miR-409-3p、miR-801 在乳腺癌患者中的表达水平明显升高,各项单独检测诊断乳腺癌的 AUC 为 0.64~0.66,miR-148b、miR-409-3p、miR-801 联合检测诊断乳腺癌的 AUC 为 0.69。此外,CUK 等^[10]的另一项研究分析了上述 4 种循环 miRNA 与 miR-127-3p、miR-376a、miR-652 对乳腺癌的诊断价值,发现 7 种循环 miRNA 诊断乳腺癌的 AUC 为 0.59~0.75,联合诊断的 AUC 为 0.81,且对 50 岁以下人群的联合诊断效能有所提高,AUC 为 0.86。GUO 等^[11]发现,乳腺癌患者血清 miR-181a 表达下调。miR-29a、miR-181a、miR-652 联合诊断乳腺癌的 AUC 为 0.80^[12]。SCHRAUDER 等^[13]发现,在乳腺癌早期患者中 miR-202 表达上调,miR-718 表达下调,但仅 miR-202 具有早期诊断意义。MAR-AGUILAR 等^[14]发现了 7 种具有乳腺癌诊断价值的循环 miRNA:miR-10b、miR-21、miR-125b、miR-145、miR-155、miR-191 和 miR-382;MATAMALA 等^[15]筛选出 4 种具有乳腺癌诊断价值的循环 miRNA:miR-505-5p、miR-96-5p、miR-125b-5p 和 miR-21-5p,其中 miR-505-5p 和 miR-96-5p 诊断效能最高,AUC 分别为 0.721 和 0.717。近期 LI 等^[16]发现,miR-23a-3p、miR-130a-5p、miR-144-3p、miR-148a-3p 和 miR-152-3p 在乳腺癌中均表达下调,且具备诊断价值。ZENG 等^[17]发现,miR-30a 的表达下调与乳腺癌有显著相关性,可作为潜在的肿瘤标志物。HEYDARI 等^[18]发现,miR-140-3p 在乳腺

[△] 通信作者,E-mail:lovepenglei@126.com。

本文引用格式:张强,谭小庆,李灿,等.循环 miRNA 在乳腺癌诊断中的应用价值[J].检验医学与临床,2021,18(6):848-853.

癌的诊断中也具有显著意义,尤其是在绝经妇女中的诊断价值更高,AUC 为 0.690,灵敏度和特异度分别为 73% 和 50%。

循环 miRNA 在乳腺癌早期诊断中的潜力巨大,如 miR-21、miR-10b、miR-155 等,诊断效能较传统标志物高。此外,通过多个分子靶标联合应用,可以进一步提高乳腺癌诊断的灵敏度与特异度。

2 循环 miRNA 与乳腺癌的转移与分期

ROTH 等^[19]对 89 例乳腺癌患者(59 例 M₀, 30 例 M₁)与 29 例健康者的血清标本进行定量检测发现,与健康者相比,M₁ 患者血清中 miR-10b、miR-34a 和 miR-155 的表达水平明显升高,其中 miR-155 在 M₀ 与 M₁ 患者之间存在表达差异,提示其在肿瘤转移方面的诊断价值。WANG 等^[20]的研究中也有相似结果,晚期 M₀ 患者 miR-34a 的表达水平较早期 M₀ 患者明显升高,提示 miR-34a 在 M₀ 患者肿瘤分期中具有一定的诊断价值。ZHAO 等^[21]的研究表明,miR-10b 表达水平在骨转移患者中明显升高,进一步证实了 miR-10b 在肿瘤转移方面的诊断价值。另外,WANG 等^[22]发现,miR-21 高表达的乳腺癌患者肿瘤转移发生率明显高于 miR-21 低表达患者。

ASAGA 等^[2]的研究发现,Ⅳ期乳腺癌患者与Ⅰ~Ⅱ期乳腺癌患者的 miR-21 表达水平存在差异。WANG 等^[20]分析发现,Ⅱ期乳腺癌患者 miR-10b 与 miR-155 的表达水平明显高于健康者,Ⅲ期患者较Ⅱ期患者 miR-10b 与 miR-155 的表达水平也有明显增加,表明了 miR-10b 与 miR-155 在乳腺癌分期中的潜在作用。有研究发现,miR-195 也具备乳腺癌分期的诊断价值^[4-5]。SHAKER 等^[23]发现,在乳腺癌 TNM 分期中,T₃ 患者 miR-29b-2、miR-155、miR-197 和 miR-205 的表达水平高于 T₂ 患者,N₃ 患者上述 4 种循环 miRNA 表达水平均高于 N₂ 患者,转移患者 miR-155 和 miR-205 的表达水平低于非转移患者。FRERES 等^[24]用 miR-16、Let-7d、miR-103、miR-107、miR-148a、Let-7i、miR-19b 和 miR-22 * 8 种循环 miRNA 建立了乳腺癌诊断模型,结果显示其对转移性乳腺癌患者有较高的诊断效能。HAMAM 等^[25]筛选出了 9 种循环 miRNA:miR-4270、miR-1225-5p、miR-188-5p、miR-1202、miR-4281、miR-1207-5p、miR-642b-3p、miR-1290 和 miR-3141,并验证其在乳腺癌分期方面均具有诊断价值。由此可见,部分循环 miRNA 表达水平与乳腺癌转移和分期有关,具有潜在的临床应用价值。

3 循环 miRNA 与乳腺癌的病理分型

EICHELSER 等^[26]的研究表明,乳腺良性病变与恶性肿瘤患者的 miR-101 和 miR-373 表达水平均高于健康对照者,且乳腺恶性肿瘤患者的 miR-101 表达水平高于良性病变患者,miR-373 表达水平低于良性

病变患者;管腔型与基底样型乳腺癌患者的 miR-101 表达水平高于良性病变患者,管腔型乳腺癌患者的 miR-373 表达水平低于良性病变患者;PR+乳腺癌患者的 miR-373 表达水平明显低于 PR-乳腺癌患者;基底样型乳腺癌患者的 miR-373 表达水平明显高于管腔型乳腺癌患者。ZHU 等^[27]研究发现,PR+乳腺癌患者的 miR-155 表达水平高于 PR-乳腺癌患者。有研究也表明,miR-181a 在 Lum A 型乳腺癌患者中表达水平明显下降^[12]。KODAH 等^[28]筛选出的 9 种循环 miRNA 在 ER+早期乳腺癌患者中的表达水平与健康人群存在明显差异,提示其在病理分型方面具有一定的诊断价值。

研究发现,恶性乳腺癌患者的 miR-652-5p 和 Let-7b 表达水平较乳腺良性病变患者明显升高,同时发现乳腺良性病变患者中 miR-185-5p 和 miR-675-5p 的表达水平因为 BRCA1 变异而存在差异^[29]。SWELLAM 等^[30]研究发现,原发性乳腺癌患者 miR-335 的表达水平较乳腺良性病变患者明显下降。HAMAM 等^[25]筛选出的 9 种循环 miRNA 经证实与乳腺癌的病理特征也存在不同程度的相关性,其中 miR-4281 与 miR-642b-3p 在 HER2+患者中的表达水平略高于三阴乳腺癌(TNBC)患者。ZENG 等^[31]对 TNBC 患者的循环 miRNA 进行分析发现,miR-34a、miR-34b、miR-34c 在 TNBC 患者中的表达水平明显低于健康人群,其中 miR-34a、miR-34c 与 TNBC 患者的病理分型具有显著相关性。上述研究均说明部分循环 miRNA 在乳腺癌的病理分型方面具有重要价值,将为乳腺癌的分类治疗提供重要依据。

4 miRNA 对疗效监测和预后判断的价值

研究发现,手术治疗前原位癌及Ⅰ、Ⅱ期乳腺癌患者血清 Let-7a 与 miR-195 的表达水平明显高于健康人群,术后 Let-7a 与 miR-195 的表达水平均明显下降,提示二者在疗效监测方面具有重要价值^[4-5]。SAVARI 等^[1]的研究表明,乳腺癌患者术前 miR-21 的表达水平较高,术后明显下降。LIU 等^[32]研究发现,miR-21 的表达水平在曲妥珠单抗治疗过程中也呈现明显下降的趋势,提示 miR-21 在疗效监测方面的重要应用价值。此外,miR-125b 在乳腺癌Ⅲ期患者中的表达水平升高十分显著,而治疗后其表达水平呈明显下降趋势,提示 miR-125b 在疗效评估方面也具有一定价值^[21]。由此可见,部分循环 miRNA 可成为新的乳腺癌疗效及预后评价指标。

5 miRNA 作为乳腺癌生物标志物的局限性

循环 miRNA 在乳腺癌诊断方面虽然具有一定价值,但也缺乏组织特异性,为诊断带来很多不确定性。HENEGHAN 等^[4]的研究表明,血浆 Let-7a 的表达水平在乳腺癌、前列腺癌、结肠癌及肾癌等多种恶性肿瘤中均存在异常升高;miR-10b 的表达水平在结肠癌、肾癌和黑色素瘤中均存在异常下降;miR-155 的

表达水平在前列腺癌、结肠癌、肾癌和黑色素瘤中均存在异常下降。另外,ENDERS 等^[8]的研究对乳腺癌、胃癌、肺癌、肝癌、食管癌和结肠癌患者血浆中 miR-451 和 miR-145 的表达水平进行了比较,结果显示,miR-451 和 miR-145 在乳腺癌患者中表达上调,在其他肿瘤患者中的表达无明显变化或是表达下调,但在其他研究中并未出现类似的结论。

此外,部分循环 miRNA 的表达情况在不同报道中并不一致。如 SI 等^[3]的研究发现,miR-92a 在原发性乳腺癌患者中表达下调,但在 CHAN 等^[6]的研究中,乳腺癌患者 miR-92a 表达上调。在 HENEGHAN 等^[4-5]的研究中,乳腺癌患者 Let-7a 与 miR-195 的表达上调,但在 ZHAO 等^[7]的研究中并未发现上述循环 miRNA 的明显变化。在 CUK 等^[10]的研究中,miR-652 在乳腺癌患者中表达上调,但在 MCDER-

MOTT 等^[12]的研究中,miR-652 在乳腺癌患者中表达下调。MAR-AGUILAR 等^[14]研究发现,miR-145 在乳腺癌患者中表达上调,但在 ENDERS 等^[8]的研究中 miR-145 在乳腺癌患者中表达下调。出现上述研究结果不一致的原因可能如下:(1)不同研究所纳入的病理类型不同,而不同病理类型的乳腺癌组织中循环 miRNA 的表达本身存在差异;(2)可能与标本采集、处理,检测过程中的诸多操作,以及试剂盒差异有关。这也对循环 miRNA 检测过程中的技术标准化提出了要求。此外,综合目前的报道,大部分研究所纳入的样本量有限,其结论还需要更多样本去证实。本文涉及的循环 miRNA 单独及联合检测诊断乳腺癌的效能及不同分期和病理特征间的循环 miRNA 表达水平比较见表 1、2。

表 1 循环 miRNA 单独诊断乳腺癌的效能

循环 miRNA	研究样本量(n)	表达水平	AUC	灵敏度(%)/ 特异度(%)	早期 诊断	不同分期间 表达水平比较	不同病理特征间 表达水平比较
miR-21	57(T/H;42/15) ^[1]	↑	—	—	Y	—	—
	122(T/H;102/20) ^[2]	↑	0.72	67.0/75.0	Y	I/II/Ⅲ期<Ⅳ期	—
	120(T/H;100/20) ^[3]	↑	0.93	—	Y	—	—
	549(T/H;326/223) ^[22]	↑	—	—	Y	I/Ⅱ期>Ⅲ期	—
	146(T/H;83/63) ^[4-5]	↑	—	—	—	—	—
	71(T/H;61/10) ^[14]	↑	0.95	94.4/80.0	Y	—	—
	270(T/H;170/100) ^[8]	↑	0.81	—	Y	—	—
miR-21-5p	79(Mal/Ben;49/30) ^[29]	↑	—	—	—	M ₁ <M ₀	—
	230(T/H;114/116) ^[15]	↑	0.61	—	Y	—	—
miR-335	195(Mal/Ben/H;106/49/40) ^[30]	↓	—	—	—	—	—
miR-10b	118(T/H;89/29) ^[19]	↑	—	—	Y	M ₁ >M ₀	—
	66(T/H;56/10) ^[20]	↑	—	—	Y	Ⅱ期<Ⅲ期	—
	181(T/H;122/59) ^[21]	↑	—	—	—	I期<Ⅱ期<Ⅲ期<Ⅳ期	—
	71(T/H;61/10) ^[14]	↑	0.95	83.3/100.0	Y	—	—
miR-155	118(T/H;89/29) ^[19]	↑	—	—	Y	M ₁ <M ₀	—
	66(T/H;56/10) ^[20]	↑	—	—	Y	Ⅱ期<Ⅲ期	—
	21(T/H;13/8) ^[27]	↑	—	—	—	—	PR+>PR-
	130(T/H;100/30) ^[23]	↑	0.99	94.1/100.0	Y	T ₂ <T ₃ ; N ₂ <N ₃ ; M ₁ <M ₀ ;Ⅱ期<Ⅲ期	—
miR-34a	146(T/H;83/63) ^[4-5]	↑	—	—	—	—	—
	71(T/H;61/10) ^[14]	↑	0.99	94.4/100.0	Y	—	—
	118(T/H;89/29) ^[19]	↑	—	—	Y	M ₁ >M ₀	—
	248(T/H;173/75) ^[31]	↓	—	—	—	—	—
miR-34b	248(T/H;173/75) ^[31]	↓	—	—	—	—	—
miR-34c	248(T/H;173/75) ^[31]	↓	—	—	—	—	—
Let-7a	146(T/H;83/63) ^[4-5]	↑	—	—	Y	—	—
Let-7b	79(Mal/Ben;49/30) ^[29]	↑	—	—	—	—	Mal>Ben
Let-7c	40(T/H;20/20) ^[7]	↓	0.78	—	Y	—	—
Let-7d *	40(T/H;20/20) ^[7]	↓	0.99	—	Y	—	—
miR-101	215(T/H;187/28) ^[26]	↑	—	—	Y	—	Mal>Ben;Lum>Ben;Bas>Ben
miR-125b	66(T/H;56/10) ^[13]	↑	—	—	—	Ⅱ期<Ⅲ期	—
	71(T/H;61/10) ^[14]	↑	0.95	88.9/80.0	Y	—	—
miR-125b-5p	230(T/H;114/116) ^[15]	↓	0.64	—	Y	—	—
miR-373	215(T/H;187/28) ^[26]	↑	—	—	Y	—	Mal<Ben;Lum<Ben;Lum<Bas; ER+<ER-;PR+<PR-
miR-652-5p	79(Mal/Ben;49/30) ^[29]	↓	—	—	—	—	Mal>Ben

续表 1 循环 miRNA 单独诊断乳腺癌的效能

循环 miRNA	研究样本量(<i>n</i>)	表达水平	AUC	灵敏度(%)/ 特异度(%)	早期 诊断	不同分期间 表达水平比较	不同病理特征间 表达水平比较
miR-185-5p	79(Mal/Ben;49/30) ^[29]	↑	—	—	—	M ₁ >M ₀	BRCA1+>BRCA1—
miR-675-5p	79(Mal/Ben;49/30) ^[29]	↓	—	—	—	M ₁ >M ₀	BRCA1+<BRCA1—
miR-135-3p	79(Mal/Ben;49/30) ^[29]	↑	—	—	—	M ₁ >M ₀	—
miR-18b-5p	79(Mal/Ben;49/30) ^[29]	↓	—	—	—	M ₁ <M ₀	—
miR-382-3p	79(Mal/Ben;49/30) ^[29]	↓	—	—	—	M ₁ <M ₀	—
miR-202-3p	79(Mal/Ben;49/30) ^[29]	↓	—	—	—	M ₁ <M ₀	—
miR-29b	79(Mal/Ben;49/30) ^[29]	↑	—	—	—	M ₁ <M ₀	—
miR-29b-2	130(T/H;100/30) ^[23]	↑	0.99	98.8/100.0	Y	T ₂ <T ₃ ; N ₂ <N ₃ ; Ⅱ期<Ⅲ期	—
	66(T/H;56/10) ^[13]	↑	0.68	—	Y	—	—
miR-197	130(T/H;100/30) ^[23]	↑	0.98	95.3/100.0	Y	T ₂ <T ₃ ; N ₂ <N ₃ ; Ⅱ期<Ⅲ期	—
miR-205	130(T/H;100/30) ^[23]	↑	0.99	98.8/100.0	Y	T ₂ <T ₃ ; N ₂ <N ₃ ; M ₁ <M ₀ ;Ⅱ期<Ⅲ期	—
miR-505-5p	230(T/H;114/116) ^[15]	↓	0.72	75.0/60.0	Y	—	—
miR-96-5p	230(T/H;114/116) ^[15]	↑	0.72	73.0/66.0	Y	—	—
miR-4270	60(T/H;46/14) ^[25]	↑	—	—	Y	I/Ⅱ/Ⅲ期<Ⅳ期	—
miR-1225-5p	60(T/H;46/14) ^[25]	↑	—	—	—	I/Ⅱ/Ⅲ期<Ⅳ期	—
miR-188-5p	60(T/H;46/14) ^[25]	↑	—	—	—	Ⅱ/Ⅲ期<Ⅳ期	—
miR-1202	60(T/H;46/14) ^[25]	↑	—	—	—	I/Ⅱ/Ⅲ期<Ⅳ期	—
miR-4281	60(T/H;46/14) ^[25]	↑	—	—	—	I/Ⅱ/Ⅳ期<Ⅲ期	HER2+>TN
miR-1207	60(T/H;46/14) ^[25]	↑	—	—	—	I/Ⅱ/Ⅲ期<Ⅳ期	—
miR-642b-3p	60(T/H;46/14) ^[25]	↑	—	—	—	I/Ⅱ/Ⅲ期<Ⅳ期	HER2+>TN
miR-1290	60(T/H;46/14) ^[25]	↑	—	—	—	Ⅱ/Ⅲ期<Ⅰ/Ⅳ期	—
miR-3141	60(T/H;46/14) ^[25]	↑	—	—	—	—	—
miR-92a	120(T/H;100/20) ^[3]	↓	0.93	—	Y	—	—
miR-140-3p	80(T/H;40/40) ^[18]	↑	0.67	70.0/50.0	—	—	—
miR-195	146(T/H;83/63) ^[4-5]	↑	0.94	87.7/91.0	Y	I期<Ⅱ期<Ⅲ期<Ⅳ期	—
miR-145	71(T/H;61/10) ^[14]	↑	0.98	94.4/100.0	Y	—	—
	270(T/H;170/100) ^[8]	↓	0.63	—	Y	—	—
miR-191	71(T/H;61/10) ^[14]	↑	0.79	72.2/90.0	Y	—	—
miR-382	71(T/H;61/10) ^[14]	↑	0.97	94.4/90.0	Y	—	—
miR-30a	164(T/H;100/64) ^[17]	↓	0.76	74.0/65.6	Y	—	—
miR-589	40(T/H;20/20) ^[7]	↑	0.85	—	Y	—	—
miR-425 *	40(T/H;20/20) ^[7]	↑	0.83	—	Y	—	—
miR-16	270(T/H;170/100) ^[8]	↑	0.91	—	Y	—	—
miR-451	270(T/H;170/100) ^[8]	↑	0.94	—	Y	—	—
miR-148b	207(T/H;127/80) ^[9]	↑	0.65	—	Y	—	Mal<Ben
	210(T/H;150/60) ^[10]	↑	0.70	—	Y	—	—
miR-376a	210(T/H;150/60) ^[10]	↑	0.59	—	—	—	Mal<Ben
miR-376c	207(T/H;127/80) ^[9]	↑	0.66	—	—	—	Mal<Ben
	210(T/H;150/60) ^[10]	↑	0.59	—	—	—	—
miR-409-3p	207(T/H;127/80) ^[9]	↑	0.66	—	Y	—	Mal<Ben
	210(T/H;150/60) ^[10]	↑	0.62	—	Y	—	—
miR-801	207(T/H;127/80) ^[9]	↑	0.64	—	Y	—	—
	210(T/H;150/60) ^[10]	↑	0.72	—	Y	—	—
miR-127-3p	210(T/H;150/60) ^[10]	↑	0.65	—	Y	—	Mal<Ben
miR-652	210(T/H;150/60) ^[10]	↑	0.75	—	Y	—	Mal<Ben
	90(T/H;44/46) ^[12]	↓	—	—	Y	—	—
miR-181a	227(T/H;152/75) ^[11]	↓	0.67	70.7/59.9	Y	I/Ⅱ期>Ⅲ/Ⅳ期	—
	90(T/H;44/46) ^[12]	↓	—	—	Y	—	—
miR-29a	90(T/H;44/46) ^[12]	↓	—	—	Y	—	—
miR-223	90(T/H;44/46) ^[12]	↓	—	—	Y	—	—

注:T 为肿瘤组,H 为健康组;Mal 为恶性,Ben 为良性;↑表达上调,↓表达下调;Y 为有价值;M₁ 为有转移,M₀ 为未转移;Lum 为管腔型,Bas 为基底样型;BRCA1 为乳腺癌 1 号基因;TN 为 ER—、PR—、HER2—;—为无数据。

表 2 循环 miRNA 联合诊断乳腺癌的效能

循环 miRNA	研究样本量(<i>n</i>)	AUC	灵敏度(%)/ 特异度(%)	早期 诊断
miR-15a、miR-18a、miR-107、miR-133a、miR-139-5p、miR-143、miR-145、miR-365、miR-425 联合	111(T/H:60/51) ^[28]	0.67	83.3/41.2	—
miR-16、Let-7d、miR-103、miR-107、miR-148a、Let-7i、miR-19b、miR-22 * 联合	196(T/H:108/88) ^[24]	0.81	91.0/49.0	Y
miR-195、miR-155、Let-7a 联合	146(T/H:83/63) ^[4-5]	—	94.0/—	Y
miR-145、miR-155、miR-382 联合	71(T/H:61/10) ^[14]	0.99	97.6/100.0	Y
miR-451、miR-145 联合	270(T/H:170/100) ^[8]	0.96	90.0/89.0	Y
miR-1、miR-92a 联合	233(T/H:132/101) ^[6]	0.90	—	Y
miR-133a、miR-92a 联合	233(T/H:132/101) ^[6]	0.91	—	—
miR-133b、miR-92a 联合	233(T/H:132/101) ^[6]	0.90	—	—
miR-148b、miR-409-3p、miR-801 联合	207(T/H:127/80) ^[9]	0.69	—	—
miR-148b、miR-409-3p、miR-801、miR-376a、miR-376c、miR-652、miR-127-3p 联合	210(T/H:150/60) ^[10]	0.81	80.0/72.0	—
miR-29a、miR-181a、miR-652 联合	90(T/H:44/46) ^[12]	0.80	77.0/74.0	Y
miR-23a-3p、miR-130a-5p、miR-144-3p、miR-148a-3p、miR-152-3p 联合	202(T/H:106/96) ^[16]	0.70	86.5/45.9	Y

注:T 为肿瘤组,H 为健康组;Y 为有价值;—为无数据。

6 小 结

乳腺癌的早期诊断及分类治疗是提高乳腺癌患者生存率的关键,晚期乳腺癌患者的中位生存时间仅为 0.5~2.2 年,而早期乳腺癌患者经治疗将有望治愈。然而,传统方法在乳腺癌早期诊断和分类治疗方面存在局限性,随着核酸提取技术及实时荧光定量 PCR、基因芯片、测序等分子诊断技术的快速发展,乳腺癌的分子分型将越来越精细,给临床治疗提供更精准的指导。循环 miRNA 在体液中较为稳定,可作为理想的潜在分子标志物,如 miR-21、miR-10b、miR-155 等在乳腺癌早期诊断中的潜力巨大,miR-373、miR-101 等在乳腺癌的分子分型中也作用显著。不同肿瘤中的循环 miRNA 的表达特异性还需要进一步的研究,多个关键分子的联合应用有助于提高诊断结果的准确性。总之,循环 miRNA 作为新的分子标志物在乳腺癌的早期诊断和分类治疗有重要的价值,值得临床深入研究。

参考文献

[1] SAVARI B,BOOZARPOUR S,TAHMASEBI-BIRGANI M,et al. Overexpression of microRNA-21 in the serum of breast cancer patients[J]. Microna,2020,9(1):58-63.

[2] ASAGA S,KUO C,NGUYEN T,et al. Direct serum assay for microRNA-21 concentrations in early and advanced breast cancer[J]. Clin Chem,2011,57(1):84-91.

[3] SI H,SUN X,CHEN Y,et al. Circulating microRNA-92a and microRNA-21 as novel minimally invasive biomarkers for primary breast cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2013,139(2):223-229.

[4] 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.

[5] HENEGHAN H M,MILLER N,LOWERY A J,et al. Circulating microRNAs as novel minimally invasive biomarkers for breast cancer[J]. Ann Surg,2010,251(3): 499-505.

[6] CHAN M,LIAW C S,JI S M,et al. Identification of circulating microRNA signatures for breast cancer detection [J]. Clin Cancer Res,2013,19(16):4477-4487.

[7] ZHAO H,SHEN J,MEDICO L,et al. A pilot study of circulating miRNAs as potential biomarkers of early stage breast cancer[J]. PLoS One,2010,5(10):e13735.

[8] ENDERS K O N,LI R,SHIN V Y,et al. Circulating microRNAs as specific biomarkers for breast cancer detection[J]. PLoS One,2013,8(1):e53141.

[9] CUK K,ZUCKNICK M,HEIL J,et al. Circulating microRNAs in plasma as early detection markers for breast cancer[J]. Inter J Cancer,2013,132(7):1602-1612.

[10] CUK K,ZUCKNICK M,MADHAVAN D,et al. Plasma microRNA panel for minimally invasive detection of breast cancer[J]. PLoS One,2013,8(10):e76729.

[11] GUO L J,ZHANG Q Y. Decreased serum miR-181a is a potential new tool for breast cancer screening[J]. Int J Mol Med,2012,30(3):680-686.

[12] MCDERMOTT A M,MILLER N,WALL D,et al. Identification and validation of oncologic miRNA biomarkers for luminal A-like breast cancer[J]. PLoS One,2014,9 (1):e87032.

[13] SCHRAUDER M G,STRICK R,SCHULZWENDTLAND R,et al. Circulating micro-RNAs as potential blood-based markers for early stage breast cancer detection[J]. PLoS One,2012,7(1):e29770.

[14] MAR-AGUILAR F,MENDOZA-RAMIREZ J A,MALAGON-SANTIAGO I,et al. Serum circulating microRNA profi-

ling for identification of potential breast cancer biomarkers [J]. Dis Markers, 2013, 34(3):163-169.

[15] MATAMALA N, VARGAS MT, GONZALEZ-CAMPO-RA R, et al. Tumor microRNA expression profiling identifies circulating microRNAs for early breast cancer detection[J]. Clin Chem, 2015, 61(8):1098-1106.

[16] LI X, ZOU W, WANG Y, et al. Plasma-based microRNA signatures in early diagnosis of breast cancer [J]. Mol Genet Genomic Med, 2020, 8(5):e1092.

[17] ZENG R C, ZHANG W, YAN X Q, et al. Down-regulation of miRNA-30a in human plasma is a novel marker for breast cancer[J]. Med Oncol, 2013, 30(1):1-8.

[18] HEYDARI N, NIKBAKHS N, SADEGHI F, et al. Over-expression of serum MicroRNA-140-3p in premenopausal women with newly diagnosed breast cancer[J]. Gene, 2018, 655:25-29.

[19] ROTH C, RACK B, MULLER V, et al. Circulating microRNAs as blood-based markers for patients with primary and metastatic breast cancer[J]. Breast Cancer Res, 2010, 12(6):R90.

[20] WANG H, TAN G, DONG L, et al. Circulating miR-125b as a marker predicting chemoresistance in breast cancer [J]. PLoS One, 2012, 7(4):e34210.

[21] ZHAO F L, HU G D, WANG X F, et al. Serum overexpression of microRNA-10b in patients with bone metastatic primary breast cancer[J]. J Int Med Res, 2012, 40(3):859-866.

[22] WANG G, WANG L, SUN S, et al. Quantitative measurement of serum microRNA-21 expression in relation to breast cancer metastasis in Chinese females[J]. Ann Lab Med, 2015, 35(2):226-232.

[23] 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.

[24] FRERES P, WENRIC S, BOUKERROUCHA M, et al. Circulating microRNA-based screening tool for breast cancer[J]. Oncotarget, 2016, 7(5):5416-5428.

[25] HAMAM R, ARWA M A, ALSALEH K A, et al. microRNA expression profiling on individual breast cancer patients identifies novel panel of circulating microRNA for early detection[J]. Sci Rep, 2016, 6:25997.

[26] EICHELSER C, STUCKRATH I, MULLER V, et al. Increased serum levels of circulating exosomal microRNA-373 in receptor-negative breast cancer patients[J]. Oncotarget, 2014, 5(20):9650-9663.

[27] ZHU W, QIN W, ATASOY U, et al. Circulating microRNAs in breast cancer and healthy subjects[J]. BMC Res Notes, 2009, 2:89.

[28] KODAH L A R, LING M B, BINDER H, et al. Novel circulating microRNA signature as a potential non-invasive multi-marker test in ER-positive early-stage breast cancer: a case control study[J]. Mol Oncol, 2014, 8(5):874-883.

[29] LAGENDIJK M, SADAATMAND S, KOPPERT L B, et al. MicroRNA expression in pre-treatment plasma of patients with benign breast diseases and breast cancer[J]. Oncotarget, 2018, 9(36):24335-24346.

[30] SWELLAM M, MAHMOUD M S, HASHIM M, et al. Clinical aspects of circulating miRNA-335 in breast cancer patients: a prospective study[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(6):8975-8982.

[31] ZENG Z, CHEN X, ZHU D, et al. Low expression of circulating MicroRNA-34c is associated with poor prognosis in triple-negative breast cancer[J]. Yonsei Med J, 2017, 58(4):697-702.

[32] LIU B, SU F, LV X, et al. Serum microRNA-21 predicted treatment outcome and survival in HER2-positive breast cancer patients receiving neoadjuvant chemotherapy combined with trastuzumab[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2019, 84(5):1039-1049.

(收稿日期:2020-08-21 修回日期:2020-12-08)

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2021.06.040

肝素结合蛋白在感染性疾病中的应用现状

杨 涛¹, 张 瑜², 徐少华²综述, 方 莉^{1△}审校

1. 川北医学院附属医院检验科, 四川南充 637000; 2. 四川省绵阳市三台县人民医院检验科, 四川绵阳 621100

关键词: 肝素结合蛋白; 脓毒症; 炎症标志物; 感染性疾病

中图法分类号: R392.7

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2021)06-0853-04

感染性疾病是一类严重威胁人类健康的疾病,由感染性疾病发展所引起的严重脓毒症和脓毒症休克是重症患者死亡的重要原因,全球每年新增数百万脓

毒症患者,且其病死率大于 25%^[1]。由于 20%~30% 的严重脓毒症患者初期症状缺乏特异性^[2],而现有的脓毒症和脓毒症休克诊断标准不具备早期识别

△ 通信作者, E-mail: flj98@163.com。

本文引用格式: 杨涛, 张瑜, 徐少华, 等. 肝素结合蛋白在感染性疾病中的应用现状[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(6): 853-855.