

恶性肿瘤临床实验室研究 · 论著 DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.05.005

miRNA 对三阴性乳腺癌诊断价值的 Meta 分析

周杰超

广东省江门市五邑中医院检验科, 广东江门 529000

摘要:目的 综合评价微小 RNA(miRNA)在三阴性乳腺癌(TNBC)中的诊断价值。方法 系统检索万方数据库、中国知网数据库、维普网数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library 自建库以来至 2021 年 6 月 29 日有关 miRNA 诊断乳腺癌的相关文献,对文献进行汇总、归纳和统计分析。结果 本次研究共纳入 7 篇文献包含 9 项研究,Meta 分析结果显示,miRNA 检测合并的诊断比值比、综合受试者工作特征曲线的曲线下面积和 Q 指数分别为 46.40(95%CI:13.08~164.66),0.945 8,0.885 0;合并的灵敏度为 0.86(95%CI:0.81~0.91)、特异度为 0.86(95%CI:0.82~0.89)、阳性似然比为 4.65(95%CI:2.75~7.86)、阴性似然比为 0.15(95%CI:0.06~0.35)。结论 miRNA 检测可以提高 TNBC 的早期诊断效能,比现有肿瘤标志物有更好的应用前景,然而在实际应用前还需大量的临床研究验证。

关键词:微小 RNA; 乳腺癌; 三阴性乳腺癌; Meta 分析

中图分类号:R73-31

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2022)05-0594-05

Diagnostic value of miRNA in triple negative breast cancer: a Meta-analysis

ZHOU Jiechao

Department of Clinical Laboratory, Jiangmen Wuyi Hospital of TCM, Jiangmen, Guangdong 529000, China

Abstract: **Objective** To evaluate the diagnostic value of microRNA (miRNA) in triple negative breast cancer (TNBC). **Methods** Relevant databases were searched: Wanfang database (Wanfang), CNKI database (CNKI), VIP database, SinoMed, PubMed, Web of Science, Embase and Cochrane Library. From the establishment of the database to June 29, 2021, the literatures related to the application of miRNA in the diagnosis of breast cancer were summarized and statistically analyzed. **Results** A total of 7 literatures including 9 studies were included in this study, according to Meta-analysis, the diagnostic ratio of miRNA detection combined with DOR, area under the curve and Q index of summary receiver operating characteristic curve were 46.40 (95%CI: 13.08 — 164.66), 0.945 8, 0.885 0, respectively; The combination sensitivity was 0.86 (95%CI: 0.81 — 0.91), specificity was 0.86 (95%CI: 0.82 — 0.89), positive likelihood ratio was 4.65 (95%CI: 2.75 — 7.86), negative likelihood ratio was 0.15 (95%CI: 0.06 — 0.35). **Conclusion** miRNA testing can improve the early diagnostic efficiency of TNBC and has a better application prospect than existing tumor markers. However, a lot of clinical validation is needed before practical application.

Key words: microRNA; breast cancer; triple negative breast cancer; Meta-analysis

目前乳腺癌已成为女性最常见的恶性肿瘤,严重威胁全球女性健康,三阴性乳腺癌(TNBC)相对于其他类型的乳腺癌具有发病年龄早、癌细胞容易发生转移、治疗后复发率高等特点,早期诊断能提高患者的生存率和改善预后。2015 版美国癌症协会(ACS)乳腺癌筛查指南推荐乳腺癌一般风险女性应从 45 岁起常规进行乳房影像学筛查^[1],我国的乳腺癌发病率逐年上升且发病高峰期比欧美国家有所提前,《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)》建议乳腺癌一般风险女性筛查起始年龄为 40 岁,由于 X 线对 40 岁以下女性乳腺癌的筛查效果欠佳,需与乳腺超声联合检测提高灵敏度^[2]。目前常用的肿瘤标志物糖类抗原 153(CA153)对早期乳腺癌的诊断灵敏度不

高^[3],其他恶性肿瘤中也可见到 CA153 表达水平升高,然而临床需要高灵敏度和高特异度的指标来提高早期乳腺癌的筛查能力,大量研究表明,微小 RNA(miRNA)检测技术对诊断早期乳腺癌具有较高的灵敏度和特异度^[4],且随着检测方法的快速发展,miRNA 检测技术日益成熟^[5]。miRNA 是小分子非编码单链 RNA,长度一般为 20~25 个碱基,miRNA 与另一种蛋白复合物形成 RNA 诱导的沉默复合体,通过与其靶基因信使 RNA(mRNA)分子的 3'端非翻译区域互补匹配,最终抑制 mRNA 分子的转录翻译,miRNA 具有重要的基因表达调控功能。miRNA 在乳腺癌细胞的表达、增殖、迁移中都扮演着重要的调控角色^[6]。鉴于公开发表的有关 miRNA 诊断乳腺癌的文

作者简介:周杰超,男,主管技师,主要从事肿瘤标志物相关研究。

本文引用格式:周杰超. miRNA 对三阴性乳腺癌诊断价值的 Meta 分析[J]. 检验医学与临床,2022,19(5):594-598.

献多为单中心、样本量小、研究结果差异大,本文对这些研究进行综合分析,以评价 miRNA 对 TNBC 的诊断价值。

1 材料与方法

1.1 文献来源 以“乳腺癌(breast cancer)、三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer)、miRNA、microRNA、微小 RNA”等为主题、主题或(和)关键词、题名或关键词组成相应高级检索信息或条件检索中英文数据库,包括万方数据库、中国知网数据库、维普网数据库、中国生物医学文献服务系统、PubMed、Web of Science、Embase、Cochrane Library。检索时间为建库至 2021 年 6 月 29 日。

1.2 文献的选择标准 纳入标准:(1)采用病例对照研究,凡是文献中提到有“病例对照”的中英文文献,无论是否采用盲法和分配隐藏,均纳入;(2)经病理组织细胞学确诊为乳腺癌,或经《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)》或《美国癌症协会乳腺癌筛查指南(2015 年版)》相关标准诊断为乳腺癌;(3)干预措施为采用 miRNA 检测诊断乳腺癌;(4)研究对象未使用过抗肿瘤药物;(5)真阳性例数(TP)、假阴性例数(FN)、假阳性例数(FP)及真阴性例数(TN)可以通过文献直接得出或计算得出;(6)检验方法为实时荧光 PCR(qRT-PCR)法等。排除标准:(1)综述、Meta 分析、未具体说明的文献;(2)动物试验文献;(3)非病例对照研究;(4)组间均衡性差,基线不一致,两组无法比较的文献;(5)重复发表的文献;(6)干预措施不是采用 miRNA 检测诊断乳腺癌;(7)研究对象使用过抗肿瘤药物的、凡是文献中提到有合并其他肿瘤或癌细胞转移的(乳腺癌转移到淋巴结除外);(8)无健康或良性对照组,研究对象无具体的年龄和性别等基本描述;(9)TP、FP、TN、FN 数据不全;(10)经 QUADAS-2 文献质量评分得分较低的文献。

1.3 纳入文献的质量评价方法、发表偏倚分析与数

据提取 采用质量评价工具 QUADAS-2 对纳入文献进行质量评价,采纳得分 ≥ 7 分的文献,如 2 名研究者的评价意见不一致时,交由第 3 名人员进行评价。采用 Review Manager 5.3 对纳入文献进行发表偏倚分析,剔除发表偏倚明显的文献。文献提取的数据为第一作者、发表年份、国家地区、种族、性别、年龄、对照组类型、检测标本类型、检测方法、TP、FN、FP 及 TN 等。

1.4 统计学处理 Meta 分析使用软件 MetaDiSc1.4 和 STATA15.1 完成。主要分析的效应量为灵敏度、特异度、阳性似然比、阴性似然比、综合受试者工作特征(SROC)曲线的曲线下面积(AUC)诊断比值比(DOR)、Fagan 列线图、Spearman 相关系数、发表偏倚等,采用 I^2 检验评估异质性, $I^2 < 25\%$ 为轻度异质性,25%~75% 为中度异质性, $> 75\%$ 为高度异质性,当 $I^2 < 25\%$ 时采用固定效应模型合并各效应量,当 $I^2 \geq 25\%$ 时采用随机效应模型合并各效应量。

2 结 果

2.1 纳入文献的基本信息及质量评价 通过选定数据库检索得到文献($n = 6\ 887\ 082$),进一步将以上所有数据库高级检索词之间的关系改为与、并且、AND 之后检索,剔除重复文献,阅读文献题目和摘要后剔除不相关主题文献,再进行全文阅读,剔除非病例对照研究、无法准确计算 TP、FP、TN、FN 和研究组或对照组病例不符合纳入标准的文献,最终纳入 7 篇文献,其中包含 9 项研究,均为英文文献,纳入的文献均为病例对照分组,纳入文献的研究组和对照组在年龄、病程等方面基线统一,总共有 647 例患者被纳入,其中研究组 218 例,对照组 429 例。纳入对象的年龄为 21~90 岁。纳入文献的基本资料见表 1。QUADAS-2 文献质量评分显示本次纳入文献的质量评分均较高,从 Review Manager 5.3 对纳入文献的发表偏倚分析中得出,本次研究纳入的文献均为发表偏倚不明显的文献。

表 1 文献的基本资料

第一作者与发表年份	国家	对照组	a/b/c/d	miRNA	标本类型	检测方法	QUADAS 得分(分)
SHAHEEN 2020 ^[7]	巴基斯坦	NTNBC	37/9/0/25	miR-155	血浆	qRT-PCR	10
KAHRAMAN 2018 ^[8]	德国	Normal	20/5/1/16	hsa-miR-126-5p、hsa-miR-144-5p、hsa-miR-144-3p、hsa-miR-301a-3p、hsa-miR-126-3p、hsa-miR-101-3p、hsa-miR-664b-5p	全血	qRT-PCR	10
OZAWA 2020 ^[9]	巴西	NTNBC	12/4/3/12	miR-150-5p	血清	qRT-PCR	10
RAZAVIYAN 2018 ^[10]	伊朗	Normal	15/2/5/18	miR-3182	组织	qRT-PCR	10
THAKUR 2016 ^[11]	印度	Normal	23/0/0/85	miR-21、miR-221、miR-210	血清	qRT-PCR	10
THAKUR 2016 ^[11]	印度	Normal	23/0/0/85	miR-221	组织	qRT-PCR	10
ADAM-ARTIGUES 2021 ^[12]	西班牙	Normal	26/8/15/32	miR-30b-5p	组织	qRT-PCR	10
ADAM-ARTIGUES 2021 ^[12]	西班牙	Normal	9/23/4/60	miR-30b-5p	血浆	qRT-PCR	10
TAHA 2020 ^[13]	埃及	NTNBC	23/9/2/36	miR-141-3p、miR-181b1-5p、miR-23b-3p	组织	qRT-PCR	10

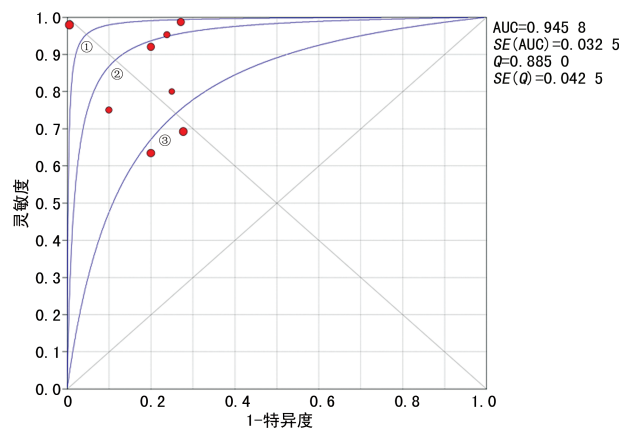
注:NTNBC 表示非三阴性乳腺癌,Normal 表示健康人群;a、b、c、d 分别表示 TP、FP、FN、TN。

2.2 异质性分析 阈值效应分析显示, SROC 曲线平面图不呈“肩臂”状分布, Spearman 相关系数为 -0.211 , $P=0.586$, 不存在阈值效应引起的异质性。非阈值效应分析表明, DOR 森林图显示数据排列不沿同一直线, $Cochran-Q=32.45$, $P<0.001$, $I^2=75.3\%$, 提示本研究可能存在由非阈值效应引起的异质性。将数据按研究人群的地区、年龄分布、对照组类型、检测标本类型、检测方法进行评估, 根据 P 值大小, 逐个剔除, 发现上述效应量与异质性均无统计学意义 ($P>0.05$)。Deeks' 漏斗图显示回归线呈双侧对称, $P=0.23$, 提示纳入研究的发表偏倚不明显。

2.3 各效应量合并分析 采用相对应的模型合并标准对 9 项研究进行各效应量合并后得到, miRNA 合并的灵敏度为 0.86 ($95\%CI: 0.81\sim0.91$), 特异度为 0.86 ($95\%CI: 0.82\sim0.89$), 阳性似然比为 4.65 ($95\%CI: 2.75\sim7.86$), 阴性似然比为 0.15 ($95\%CI: 0.06\sim0.35$), DOR 为 46.40 ($95\%CI: 13.08\sim164.66$), AUC 为 0.9458 , $Q=0.8850$, SROC 曲线见图 1。

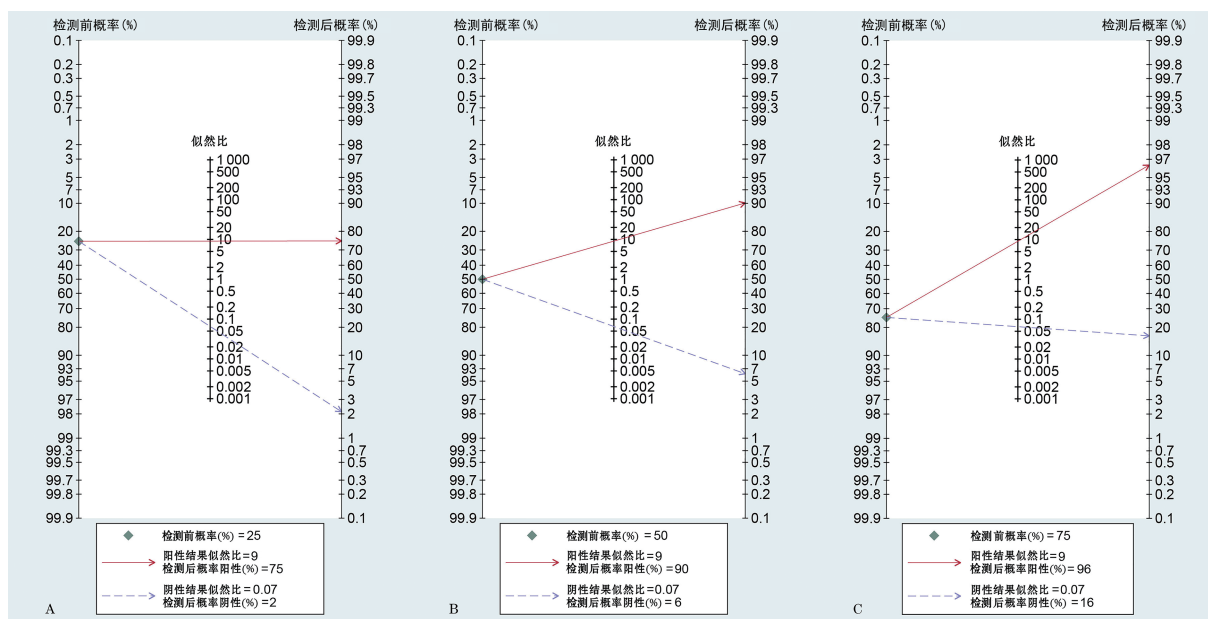
2.4 Fagan 列线图分析 Fagan 列线图分析显示, 对检测前有 25% 概率患 TNBC 的患者来说, 当 miRNA 检测阳性时, 患 TNBC 的概率为 75%, miRNA 检测

阴性时, 则检测后患病概率降低为 2%。对于检测前有 50% 概率患 TNBC 的患者, 当 miRNA 检测阳性时, 其患 TNBC 的概率为 90%, miRNA 检测阴性时, 检测后患病概率降低为 6%。对于检测前有 75% 概率患 TNBC 的患者, 当 miRNA 检测阳性时, 其患 TNBC 的概率为 96%, miRNA 检测阴性时, 检测后患病概率降低为 16%。见图 2。



注: 每个圆点代表一篇文献, 圆点的大小代表文献中纳入的样本量的大小; ②表示 SROC 曲线, ①、③表示 95% CI。

图 1 miRNA 检测诊断 TNBC 的 SROC 曲线



注: A 为检测前概率为 25% 的 Fagan 列线图; B 为检测前概率为 50% 的 Fagan 列线图; C 为检测前概率为 75% 的 Fagan 列线图。

图 2 miRNA 鉴别 TNBC 和 NTNBC 的 Fagan 列线图

3 讨论

随着乳腺癌的发病年龄逐渐年轻化, 临床对于部分无症状的隐匿型乳腺癌往往会漏诊, 而大部分乳腺癌患者确诊时已为中晚期阶段, TNBC 早期诊断更为重要。

NAM 等^[14] 研究表明, 术前 CA153 水平不能作为 TNBC 总生存率 (OS) 的预后判断指标, ARAZ 等^[3] 研究表明术前 CA153 水平与早期乳腺癌亚型无

关, 王海疆等^[15] 研究表明 CA153 在 TNBC 中的诊断效能一般, LI 等^[16] 研究表明 CA153 在多种恶性肿瘤中表达水平升高, 可见 CA153 诊断乳腺癌的灵敏度和特异度都不够理想, 临床需要具有更高诊断效能的肿瘤标志物来辅助诊断 TNBC。

目前液体活检技术筛查和辅助诊断乳腺癌的方法尚未广泛应用于临床, 更多还处于科学研究阶段, 查阅公开发表的关于循环肿瘤细胞 (CTC)、循环肿瘤

脱氧核糖核酸(ctDNA)、循环肿瘤游离脱氧核糖核酸(cfDNA)甲基化、miRNA、长链 RNA(lncRNA)、环状 RNA(circRNA)用于乳腺癌诊断和药物治疗靶点研究的文献,发现其中 KANDETTU 等^[17]研究表明,miRNA 对乳腺癌的诊断似乎有很好的潜在价值,然而目前的研究数据对于 miRNA 是否可用于乳腺癌的临床辅助诊断尚未有明确的定论。VOLOVAT 等^[18]研究表明,在 TNBC 细胞的发生发展过程中可存在多种 miRNA 基因异常表达。OZAWA 等^[19]研究表明,miRNA 检测作为一种无创液体活检技术辅助诊断乳腺癌具有很好的优势。KELLER 等^[20]研究表明,miRNA 在乳腺癌发生很久之前就可以出现异常表达。CHEN 等^[21]研究表明,结合人工智能构建 miRNA 谱预测模型在诊断乳腺癌中达到 84% 的准确性。ZOU 等^[22]研究表明,在乳腺癌患者和健康人群中检测 miRNA 并筛选出 4 种 miRNA 作为研究指标,4 种 miRNA 的 AUC 都大于 0.9。SONG 等^[23]研究表明,以聚二甲基硅氧烷(PDMS)作为高通量平台制作一种金纳米棒(AuNRs)作为表面增强拉曼散射(SERS)的活性基板,能大大提高 miRNA 检测诊断乳腺癌的灵敏度,为将来构建超灵敏传感器诊断乳腺癌及实现乳腺癌生物学即时检测(POCT)提供支持。GUO 等^[24]研究表明,血浆 miRNA 在早期乳腺癌中表达显著上调。FAHIM 等^[25]研究表明,miRNA 簇在炎症性乳腺癌(IBC)中有 1 种 miRNA 表达显著上调,其他 3 种 miRNA 表达显著下调。HU 等^[26]研究表明,干扰 miRNA-155 能促进 TNBC 细胞凋亡。LEE 等^[27]研究表明,miRNA-496 在 TNBC 标本中表达下调,与早期 TNBC 患者更高的 OS 相关。YANG 等^[28]研究表明,TNBC 组中 miRNA-21 的表达水平显著高于其他乳腺癌亚组和正常组。BAR 等^[29]研究表明,miRNA-210 在 TNBC 癌细胞和肿瘤微环境中均呈高表达。ANDRADE 等^[30]研究表明,4 种 miRNA 可作为 TNBC 的预后预测生物标志物。CROSET 等^[31]研究表明,miRNA-30 家族成员能降低乳腺癌细胞侵袭能力,可能是防治 TNBC 转移的有效手段。因此进行大样本数据分析 TNBC 中 miRNA 基因谱的表达具有重要意义。为此,本研究主要探索 miRNA 在 TNBC 诊断中的应用,为开展 miRNA 检测诊断 TNBC 提供循证医学证据支持。

从表 1 可以看出,当运用单个 miRNA 辅助诊断 TNBC 时,miR-155 和 miR-221 具有较高的灵敏度,miR-3182 和 miR-221 具有较高的特异度。miR-21, miR-221, miR-210 联合检测均具有较高的灵敏度和特异度,miRNAs 合并效应量的 AUC 可达到 0.945 8。由于上述研究的样本量较少,因此在鉴别 TNBC 和 NTNBC 及健康人群时,以上 miRNA 的运用仅供参考,在实际临床应用前仍需通过检测大量样本对其诊断效能进行验证。以上综合评价表明 miRNA 检测

对于 TNBC 的辅助诊断具有重要的意义和临床价值,或许适合作为 TNBC 早期诊断的标志物。

为提高本次研究的可信度和降低研究风险,本次研究收集的文献比较全面,收集标准明确,但仍然存在不足之处:(1)仅纳入公开发表的文献,未纳入灰色文献;(2)由于语言限制,本次研究仅分析了中英文文献;(3)没有纳入无法计算或无法通过统计学计算获得所需研究数据的文献;(4)没有纳入灵敏度或特异度计算结果不准确的文献。

综上所述,miRNA 检测对 TNBC 的早期诊断具有重要的意义和临床应用价值,能为 TNBC 早期诊断选择较好的标志物提供参考依据。然而,在实际应用前仍需大量的临床样本研究来验证其诊断效能。

参考文献

- [1] 刘勇,杨海玉. 2015 版美国癌症协会乳腺癌筛查指南解读[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(4):275-278.
- [2] 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会. 中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2019 年版)[J]. 中国癌症杂志,2019,29(8):609-680.
- [3] ARAZ M, BEYPINAR I, KAZAN S, et al. Are preoperative serum CA15-3 levels different in breast cancer subgroups? [J] Curr Probl Cancer, 2019, 43(2):115-122.
- [4] ORTEGA M A, FRAILE-MARTINEZ O, GUIJARRO L G, et al. The regulatory role of mitochondrial microRNAs (mitomiRs) in breast cancer: translational implications present and future[J]. Cancers (Basel), 2020, 12(9):2443.
- [5] TANMAN U, YANGIN S, CANSARAN-DUMAN D. Determination of dysregulated miRNA expression levels by qRT-PCR after the application of usnic acid to breast cancer[J]. Anticancer Agents Med Chem, 2020, 20(5):548-558.
- [6] SAIKIA M, PAUL S, CHAKRABORTY S. Role of microRNA in forming breast carcinoma[J]. Life Sci, 2020, 259:118256.
- [7] SHAHEEN J, SHAHID S, SHAHZADI S, et al. Identification of circulating miRNAs as non-invasive biomarkers of triple negative breast cancer in the population of Pakistan[J]. PAKISTAN J. ZOOL, 2020, 51(3):1113-1121.
- [8] KAHRAMAN M, ROSKE A, LAUFER T, et al. MicroRNA in diagnosis and therapy monitoring of early-stage triple-negative breast cancer[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):11584.
- [9] OZAWA P M M, VIEIRA E, LEMOS D S, et al. Identification of miRNAs enriched in extracellular vesicles derived from serum samples of breast cancer patients[J]. Biomolecules, 2020, 10(1):150.
- [10] RAZAVIYAN J, HADAVI R, TAVAKOLI R, et al. Expression of miRNAs targeting mTOR and S6K1 genes of mTOR signaling pathway including miR-96, miR-557, and miR-3182 in triple-negative breast cancer[J]. Appl Biochem Biotechnol, 2018, 186(4):1074-1089.
- [11] THAKUR S, GROVER R K, GUPTA S, et al. Identifica-

- tion of specific miRNA signature in paired sera and tissue samples of indian women with triple negative breast cancer[J]. *PLoS One*, 2016, 11(7):e0158946.
- [12] ADAM-ARTIGUES A, GARRIDO-CANO I, SIMON S, et al. Circulating miR-30b-5p levels in plasma as a novel potential biomarker for early detection of breast cancer[J]. *ESMO Open*, 2021, 6(1):100039.
- [13] TAHA M, MITWALLY N, SOLIMAN A S, et al. Potential diagnostic and prognostic utility of miR-141, miR-181b1, and miR-23b in breast cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(22):8589.
- [14] NAM S E, LIM W, JEONG J, et al. The prognostic significance of preoperative tumor marker (CEA, CA15-3) elevation in breast cancer patients: data from the Korean breast cancer society registry [J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2019, 177(3):669-678.
- [15] 王海疆, 蔡栋昊, 栾艺, 等. CEA、CA125、CA153、CYFRA 211 在三阴性乳腺癌中的诊断价值评价[J]. *热带医学杂志*, 2019, 19(9):1082-1085.
- [16] LI X, XU Y, ZHANG L. Serum CA153 as biomarker for cancer and noncancer diseases[J]. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2019, 162:265-276.
- [17] KANDETTU A, RADHAKRISHNAN R, CHAKRABARTY S, et al. The emerging role of miRNA clusters in breast cancer progression[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2020, 1874(2):188413.
- [18] VOLOVAT S R, VOLOVAT C, HORDILA I, et al. MiRNA and lncRNA as potential biomarkers in triple-negative breast cancer: a review[J]. *Front Oncol*, 2020, 10:526850.
- [19] OZAWA P M M, JUCOSKI T S, VIEIRA E, et al. Liquid biopsy for breast cancer using extracellular vesicles and cell-free microRNAs as biomarkers[J]. *Transl Res*, 2020, 223:40-60.
- [20] KELLER A, FEHLMANN T, BACKES C, et al. Competitive learning suggests circulating miRNA profiles for cancers decades prior to diagnosis[J]. *RNA Biol*, 2020, 17(10):1416-1426.
- [21] CHEN X, LI T H, ZHAO Y, et al. Deep-belief network for predicting potential miRNA-disease associations[J]. *Brief Bioinform*, 2021, 22(3):bbaa186.
- [22] ZOU X, XIA T, LI M, et al. MicroRNA profiling in serum: potential signatures for breast cancer diagnosis[J]. *Cancer Biomark*, 2021, 30(1):41-53.
- [23] SONG X, XU T, SONG Y, et al. Droplet array for open-channel high-throughput SERS biosensing[J]. *Talanta*, 2020, 218:121206.
- [24] GUO H, ZENG X, LI H, et al. Plasma miR-1273g-3p acts as a potential biomarker for early breast ductal cancer diagnosis[J]. *An Acad Bras Cienc*, 2020, 92(1):e20181203.
- [25] FAHIM S A, ABDULLAH M S, ESPINOZA-SANCHEZ N A, et al. Inflammatory breast carcinoma: elevated microRNA miR-181b-5p and reduced miR-200b-3p, miR-200c-3p, and miR-203a-3p expression as potential biomarkers with diagnostic value[J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7):1059.
- [26] HU Y, WU D, FENG X, et al. Research on the effect of interfering with miRNA-155 on triple-negative breast cancer cells[J]. *Genes Genomics*, 2021, 13:1-8.
- [27] LEE S J, JEONG J H, LEE J, et al. MicroRNA-496 inhibits triple negative breast cancer cell proliferation by targeting Del-1 [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2021, 100(14):e25270.
- [28] YANG L, FENG Y, QI P, et al. Mechanism of serum miR-21 in the pathogenesis of familial and triple negative breast cancer[J]. *J Biol Regul Homeost Agents*, 2016, 30(4):1041-1045.
- [29] BAR I, MERHI A, ABDEL-SATER F, et al. The microRNA miR-210 is expressed by cancer cells but also by the tumor microenvironment in triple-negative breast cancer [J]. *J Histochem Cytochem*, 2017, 65(6):335-346.
- [30] ANDRADE F, NAKATA A, GOTOH N, et al. Large miRNA survival analysis reveals a prognostic four-biomarker signature for triple negative breast cancer[J]. *Genet Mol Biol*, 2020, 43(1):e20180269.
- [31] CROSET M, PANTANA F, KAN C W S, et al. miRNA-30 family members inhibit breast cancer invasion, osteomimicry, and bone destruction by directly targeting multiple bone metastasis-associated genes[J]. *Cancer Res*, 78(18):5259-5273.

(收稿日期:2021-08-11 修回日期:2021-10-29)

(上接第 593 页)

- [17] 陈琛, 王征, 郭满高, 等. 血清 CA153、BXTM 及 CEA 联合检测对乳腺癌的早期诊断价值比较[J]. *中国实验诊断学*, 2020, 24(12):1978-1981.
- [18] 李玉柱, 张玉敏, 韩龙才, 等. CEA、CA153、TPS、Fer、CYFRA21-1 检测在乳腺癌术后转移中的诊断价值[J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(22):3810-3814.
- [19] 朱丽, 黎莉. 乳腺癌患者血清糖类抗原 153、癌胚抗原、铁

蛋白及降钙素水平变化的价值[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(5):1069-1071.

- [20] LEI X, LIU F, LUO S, et al. Evaluation of guidelines regarding surgical treatment of breast cancer using the A-GREE Instrument: a systematic review[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(11):e14883.

(收稿日期:2021-05-29 修回日期:2021-11-03)