

• 论 著 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.09.018

血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平在预测三阴性乳腺癌患者预后中的临床价值

席晨辉

上海市嘉定区江桥医院/上海市第一人民医院嘉定分院普外科, 上海 201803

摘要:目的 探讨血清微小 RNA-29a(miR-29a)和微小 RNA-200b(miR-200b)表达水平在预测三阴性乳腺癌患者预后中的临床价值。方法 选择 2017 年 1 月至 2018 年 1 月在该院确诊为三阴性乳腺癌并行乳腺癌根治术的女性患者 98 例为乳腺癌组。选择同期在该院行乳腺良性肿块切除术的女性患者 65 例为乳腺良性肿块组。采用实时荧光定量 PCR 检测两组血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平。观察两组手术前后血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平的变化,分析三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平与临床指标及预后的关系,评价术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平预测三阴性乳腺癌预后的效能,并分析三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平间的相关性。结果 与乳腺良性肿块组比较,乳腺癌组术前血清 miR-29a 表达水平明显升高,miR-200b 表达水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。乳腺癌组术后血清 miR-29a 表达水平低于术前,miR-200b 表达水平高于术前,差异有统计学意义($P<0.05$)。术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平在不同肿瘤最大径、病理分级、临床分期和有无淋巴结转移患者间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。预后不良组术前血清 miR-29a 表达水平明显高于预后良好组,miR-200b 表达水平明显低于预后良好组,差异有统计学意义($P<0.05$)。术前血清 miR-29a 和 miR-200b 联合检测预测三阴性乳腺癌预后的灵敏度为 93.9%,特异度为 81.5%,曲线下面积为 0.917,高于 miR-29a 和 miR-200b 单独检测。三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 表达水平与 miR-200b 表达水平呈负相关($r=-0.687, P<0.05$)。结论 血清 miR-29a 和 miR-200b 参与了三阴性乳腺癌的发生及发展,且与患者的预后有关,可用于预后的预测,有望成为三阴性乳腺癌临床诊疗的新靶点。

关键词:三阴性乳腺癌; 预后; 微小 RNA-29a; 微小 RNA-200b**中图分类号:**R737.9**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2022)09-1222-05

Clinical value of serum miR-29a and miR-200b expression levels in predicting the prognosis of triple-negative breast cancer patients

XI Chenhui

Department of General Surgery, Shanghai Jiading District Jiangqiao Hospital/Jiading Branch of Shanghai First People's Hospital, Shanghai 201803, China

Abstract: **Objective** To investigate the clinical value of serum microRNA-29a (miR-29a) and microRNA-200b (miR-200b) expression levels in predicting the prognosis of triple-negative breast cancer patients. **Methods** A total of 98 female patients who were diagnosed with triple-negative breast cancer and underwent radical mastectomy in the hospital from January 2017 to January 2018 were selected as the breast cancer group. A total of 65 female patients who underwent resection of benign breast lumps in the hospital during the same period were selected as the benign breast lump group. Serum miR-29a and miR-200b expression levels in the two groups were detected by real-time quantitative PCR. The changes of serum miR-29a and miR-200b expression levels in the two groups before and after surgery were observed, and the relationship between serum miR-29a and miR-200b expression levels before surgery in triple-negative breast cancer patients with clinical indicators and prognosis was analyzed. The efficacy of serum miR-29a and miR-200b expression levels before surgery in predicting the prognosis of triple-negative breast cancer was evaluated, and the correlation between serum miR-29a and miR-200b expression levels before surgery in triple-negative breast cancer patients was analyzed. **Results** Compared with the benign breast lump group, the serum miR-29a expression level before surgery in the breast cancer group was significantly increased, and the miR-200b expression level was significantly decreased, the differences were statistically significant ($P<0.05$). In the breast cancer group, the expression level of serum miR-29a after surgery was lower than that before surgery, and the expression level of serum miR-

作者简介:席晨辉,男,主治医师,主要从事乳腺恶性肿瘤的诊断和治疗研究。

本文引用格式:席晨辉.血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平在预测三阴性乳腺癌患者预后中的临床价值[J].检验医学与临床,2022,19(9):1222-1226.

200b was higher than that before surgery, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). There were significant differences in the expression levels of serum miR-29a and miR-200b before surgery among patients with different tumor maximum diameters, pathological grades, clinical stages and with or without lymph node metastasis ($P < 0.05$). The expression level of serum miR-29a before surgery in the poor prognosis group was significantly higher than that in the good prognosis group, and the expression level of miR-200b before surgery was significantly lower than that in the good prognosis group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The combined detection of serum miR-29a and miR-200b before surgery had a sensitivity of 93.9%, a specificity of 81.5% and an area under the curve of 0.917 for predicting the prognosis of triple-negative breast cancer, which was higher than those of miR-29a and miR-200b alone. The expression level of serum miR-29a before surgery in triple-negative breast cancer patients was negatively correlated with the expression level of miR-200b ($r = -0.687, P < 0.05$). **Conclusion** Serum miR-29a and miR-200b are involved in the occurrence and development of triple-negative breast cancer, and are related to the prognosis of patients. They could be used for prognosis prediction and expected to become new targets for clinical diagnosis and treatment of triple-negative breast cancer.

Key words: triple-negative breast cancer; prognosis; microRNA-29a; microRNA-200b

乳腺癌作为对女性危害较大的恶性肿瘤,严重威胁女性健康,其发病率呈逐年增高的趋势。三阴性乳腺癌是一种特殊亚型的乳腺癌,主要病理特征为雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)和人表皮生长因子受体 2(HER-2)均为阴性。三阴性乳腺癌的治疗手段较为单一,仅以化疗为主,缺少其他治疗措施;又因容易出现其他脏器转移,所以五年生存率不足 30%^[1],因此寻找新的治疗靶点十分必要^[2]。微小 RNA(miRNA)是近年来研究的热点,其在肿瘤细胞的增殖、侵袭和迁移中扮演重要角色,对肿瘤细胞的基因表达具有重要的调控作用,与多种肿瘤的发生、发展和预后均有关^[3]。研究发现,在三阴性乳腺癌患者的血清中出现多种 miRNA 的异常表达,并且发现其对三阴性乳腺癌的病理生理过程具有调控作用,对三阴性乳腺癌的预后亦有重要影响,其中最具代表性的 2 种 miRNA 为微小 RNA-29a(miR-29a)和微小 RNA-200b(miR-200b)^[4]。本研究对三阴性乳腺癌患者血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平进行检测,分析其在预测三阴性乳腺癌患者预后中的临床价值,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2017 年 1 月至 2018 年 1 月在本院确诊为三阴性乳腺癌并行乳腺癌根治术的女性患者 98 例为乳腺癌组,年龄 35~79 岁,平均(46.82±4.82)岁;已绝经者 58 例,未绝经者 40 例;病理分级:Ⅰ级 23 例,Ⅱ级 63 例,Ⅲ级 12 例;临床分期:Ⅰ期 17 例,Ⅱ期 34 例,Ⅲ期 38 例,Ⅳ期 9 例;有淋巴结转移 66 例,无淋巴结转移 32 例;肿瘤最大径≤2 cm 39 例,>2 cm 59 例;Ki-67 指数≤15% 26 例,>15% 72 例。选择同期在本院行乳腺良性肿块切除术的女性患者 65 例为乳腺良性肿块组,年龄 33~76 岁,平均(46.02±6.29)岁;已绝经者 37 例,未绝经者 28 例。纳入标准:患者均行病理诊断确诊为三阴性乳腺癌或者乳腺良性肿块。排除标准:合并其他类型的恶性肿瘤;合并血液疾病或免疫疾病;合并肝炎、结核

和肺部感染等急慢性感染;术前经化疗、放疗和激素治疗;合并智力障碍或精神疾病。两组年龄、绝经情况等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 方法

1.2.1 血液标本收集 患者于入院当日和手术后 7 d 抽取肘静脉血约 5 mL,在室温下静置约 20 min,然后以 3 000 r/min 离心 10 min,离心半径为 15 cm,取上清液约 3 mL,放置在一 80 ℃ 的冰箱中保存待测。

1.2.2 实时荧光定量 PCR 检测血清 miR-29a 和 miR-200b 总 RNA 的提取:取血清标本 10 μL,采用总 RNA 提取试剂盒提取总 RNA,采用紫外分光光度计(UV-3200 型)测定标本的吸光度,吸光度设置范围为 1.8~2.0。然后使用反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA。由上海吉玛生物科技有限公司设计合成引物序列,miR-29a 上游引物 5'-ATGCACCTTCGAG-CATTGT-3',下游引物 5'-TGTGCGTGTCTATATACGA-3';miR-200b 上游引物 5'-TGCCGTAATACTGCTGGTAA-3',下游引物 5'-CAGAGCAGGGTC-CGAGGTA-3';内参 U6 上游引物 5'-CTCGCTTCGCGCAGCACATATACT-3',下游引物 5'-ACGCTTCACGAATTTGCGTGTC-3'。按照试剂盒说明书进行扩增,总反应体系:上、下游引物各 1 μL, Taq DNA 聚合酶 2 μL, RNase-free ddH₂O 4 μL, cDNA 2 μL, SYBR Green Mix 10 μL。循环扩增条件:95 ℃ 19 min, 95 ℃ 15 s, 60 ℃ 1 min, 72 ℃ 1 s, 45 个循环。以 U6 为参照,用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-29a 和 miR-200b 的表达水平。

1.2.3 随访及分组 所有患者术后均随访 3 年。乳腺癌组在术后 1 个月、3 个月、6 个月、1 年、2 年及 3 年时进行全面检查[包括胸部 CT、乳腺及腹部超声、头颅 CT 及癌胚抗原(CEA)、糖类抗原 153(CA153)],根据检查结果有无转移和(或)复发,分为预后不良组和预后良好组。乳腺良性肿块组在术后每 6 个月复查一次乳腺

超声。

1.3 观察指标 观察两组手术前后血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平的变化;分析三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平与临床指标及预后的关系;评价术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平预测三阴性乳腺癌预后的效能;分析三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平间的相关性。

1.4 统计学处理 采用 SPSS23.0 软件进行数据分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用方差分析;计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关性分

析采用 Pearson 相关;采用受试者工作特征曲线 (ROC 曲线) 进行诊断效能评价。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组手术前后血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平比较 与乳腺良性肿块组比较,乳腺癌组术前血清 miR-29a 表达水平明显升高,miR-200b 表达水平明显降低,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);乳腺癌组与乳腺良性肿块组术后血清 miR-29a、miR-200b 表达水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);乳腺癌组术后血清 miR-29a 表达水平低于术前,血清 miR-200b 表达水平高于术前,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组手术前后血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-29a		miR-200b	
		术前	术后	术前	术后
乳腺良性肿块组	65	0.89 ± 0.13	0.87 ± 0.15	2.17 ± 0.78	2.15 ± 0.64
乳腺癌组	98	2.51 ± 1.04	0.91 ± 0.21 ^a	1.14 ± 0.42	2.07 ± 0.42 ^a
t		12.481	1.418	9.750	0.964
P		<0.001	0.158	<0.001	0.337

注:与同组术前比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平与临床指标的关系 术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平在不同肿瘤最大径、病理分级、临床分期和有淋巴结转移患者间比较,差异

有统计学意义 ($P < 0.05$),而在不同年龄、绝经状态和 Ki-67 指数患者间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平与临床指标的关系

临床指标	n	miR-29a			miR-200b		
		表达水平 ($\bar{x} \pm s$)	t/F	P	表达水平 ($\bar{x} \pm s$)	t/F	P
年龄(岁)			0.331	0.742		0.110	0.912
≤50	53	2.48 ± 0.96			1.14 ± 0.40		
>50	45	2.55 ± 1.13			1.15 ± 0.44		
绝经状态			0.758	0.450		0.532	0.596
已绝经	58	2.44 ± 1.00			1.16 ± 0.43		
未绝经	40	2.61 ± 1.10			1.11 ± 0.41		
肿瘤最大径(cm)			12.466	<0.001		14.472	<0.001
≤2	39	1.51 ± 0.48			1.56 ± 0.27		
>2	59	3.17 ± 0.73			0.86 ± 0.21		
病理分级(级)			149.724	<0.001		143.764	<0.001
I	23	1.20 ± 0.38			1.73 ± 0.22		
II	63	2.64 ± 0.56			1.03 ± 0.21		
III	12	4.31 ± 0.48			0.56 ± 0.18		
临床分期(期)			13.331	<0.001		13.505	<0.001
I ~ II	51	1.71 ± 0.55			1.46 ± 0.30		
III ~ IV	47	3.38 ± 0.68			0.79 ± 0.18		
淋巴结转移			11.407	<0.001		14.294	<0.001
有	66	3.05 ± 0.77			0.90 ± 0.23		
无	32	1.38 ± 0.43			1.63 ± 0.25		

续表 2 三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平与临床指标的关系

临床指标	n	miR-29a			miR-200b		
		表达水平($\bar{x} \pm s$)	t/F	P	表达水平($\bar{x} \pm s$)	t/F	P
Ki-67 指数(%)			0.798	0.427		0.511	0.611
≤15	26	2.37±0.93			1.18±0.41		
>15	72	2.56±1.08			1.13±0.42		

2.3 术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平与三阴性乳腺癌患者预后的关系 经随访,预后不良组有 33 例,预后良好组有 65 例。预后不良组术前血清 miR-29a 表达水平明显高于预后良好组,miR-200b 表达水平明显低于预后良好组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 不同预后三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	miR-29a	miR-200b
预后良好组	65	2.11±0.78	1.29±0.42
预后不良组	33	3.29±1.05	0.84±0.16
t		6.269	7.635
P		<0.001	<0.001

2.4 术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平预测三阴性乳腺癌预后的效能 术前血清 miR-29a 和 miR-200b 联合检测预测三阴性乳腺癌预后的灵敏度为 93.9%,特异度为 81.5%,曲线下面积(AUC)为 0.917,高于各项单独检测。见表 4 和图 1。

表 4 术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平预测三阴性乳腺癌预后的效能

项目	截断值	灵敏度(%)	特异度(%)	AUC	95%CI
miR-29a	2.48	81.8	75.4	0.820	0.730~0.890
miR-200b	1.08	93.9	70.8	0.845	0.758~0.910
miR-29a+miR-200b	—	93.9	81.5	0.917	0.844~0.963

注:—表示无数据。

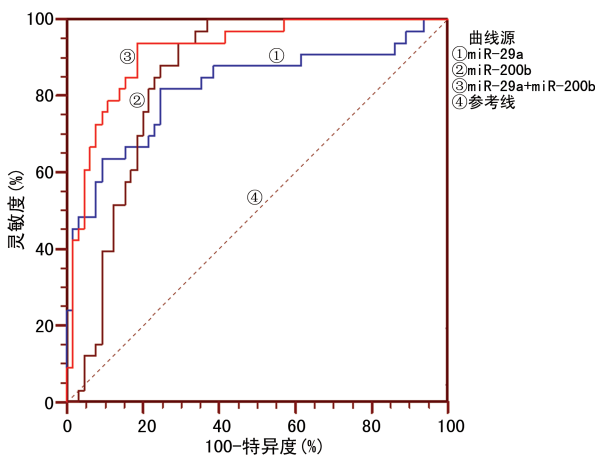


图 1 术前血清 miR-29a 和 miR-200b 单独及联合检测预测三阴性乳腺癌预后的 ROC 曲线

2.5 三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平的相关性分析 三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 表达水平与 miR-200b 表达水平呈负相关($r = -0.687, P < 0.05$)。

3 讨论

三阴性乳腺癌是一种高度异质性的恶性肿瘤,占所有乳腺癌的 15%~20%^[1]。由于其侵袭性较强,容易发生脏器转移,且治疗手段较为单一,缺乏内分泌治疗和靶向治疗方法,因此预后较差,治疗后 3 年内复发率高达 40%~50%^[5]。如何改善三阴性乳腺癌患者的预后已经成为临床研究的热点^[6]。miRNA 作为一种非编码的单链小分子 RNA,存在于各种肿瘤细胞中,其在基因转录的过程中具有重要的调控作用,能有效调控转录后的信息表达,参与细胞增殖、侵袭和转移过程。

本研究显示,乳腺癌组术前血清 miR-29a 表达水平明显高于乳腺良性肿块组,并且术后血清 miR-29a 表达水平较术前明显降低,说明血清 miR-29a 表达水平升高与三阴性乳腺癌的发生具有一定的联系,治疗后其水平下降。本研究还发现,三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 表达水平与肿瘤最大径、病理分级、临床分期和淋巴结转移情况有关,而与年龄、绝经状态和 Ki-67 指数无明显关系。肿瘤最大径越大、病理分级越高、临床分期越高及发生淋巴结转移的患者 miR-29a 表达水平就越高。现已知 miR-29a 位于人体 7 号染色体,具体定位为 7q32.3,与肿瘤具有密切关系,在多种肿瘤中表现出抑癌因子的作用,如在胃癌^[7]、前列腺癌^[8]和胰腺癌^[9]中呈低表达;然而 miR-29a 在乳腺癌和结肠癌中呈高表达,表现出促癌因子的作用,对肿瘤的发生、发展起促进作用^[10]。研究显示,miR-29a 在体外乳腺癌细胞中呈高表达,并且在发生转移的乳腺癌细胞中表达水平升高更明显,认为其与乳腺癌的发生、发展具有十分密切的关系^[11]。本研究显示,三阴性乳腺癌预后不良患者术前血清 miR-29a 表达水平明显高于预后良好患者,说明血清 miR-29a 表达水平与三阴性乳腺癌的转移、复发具有密切关系。1 项体外研究证实,转染 miR-29a 后,乳腺癌细胞的增殖和迁移能力明显增强,而阻断 miR-29a 表达后乳腺癌细胞的增殖和迁移能力明显减弱,说明 miR-29a 与乳腺癌细胞增殖和迁移有关^[12]。本研究结果显示,当血清 miR-29a 取截断值为 2.48 时,其预测三阴性乳腺癌患者预后的灵敏度为 81.8%,特异度为 75.4%,AUC 为 0.820,具有较高的预测价值。

本研究中,术前血清 miR-200b 在乳腺癌组中的表达水平明显低于乳腺良性肿块组,且术后血清 miR-200b 表达水平较术前明显升高,说明血清 miR-200b 表达水平降低可能参与了乳腺癌的发生。现已知 miR-200 在多种恶性肿瘤(如肾癌、肺癌和卵巢癌)中的表达呈抑制状态,其可以通过调节内皮细胞间质化从而抑制肿瘤新生血管形成,阻断肿瘤细胞的增殖和迁移^[13-14]。体外实验证实,在乳腺癌细胞中 miR-200b 呈低表达,并发现 miR-200b 可促进乳腺癌细胞凋亡,从而抑制乳腺癌进展^[15]。本研究显示,三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-200b 表达水平与肿瘤最大径、病理分级、临床分期和淋巴结转移情况有关,而与年龄、绝经状态和 Ki-67 指数无明显关系,肿瘤最大径越小、病理分级越低、临床分期越低及未发生淋巴结转移的患者 miR-29a 表达水平越高。本研究还显示,预后不良患者术前血清 miR-200b 表达水平明显低于预后良好患者,提示血清 miR-200b 表达水平与患者的预后有关。当血清 miR-200b 取截断值为 1.08 时,其预测三阴性乳腺癌患者预后的灵敏度为 93.9%,特异度为 70.8%,AUC 为 0.845,具有较高的预测价值。有研究显示,与正常乳腺组织比较,乳腺癌组织中 miR-200b 表达水平较低,且在体外抑制 miR-200b 表达后乳腺癌细胞的增殖和迁移能力明显增强^[16-17]。本研究还显示,术前联合检测血清 miR-29a 和 miR-200b 预测三阴性乳腺癌患者预后的效能明显高于 2 项单独检测,联合检测具有更高的预测价值。相关性分析发现,三阴性乳腺癌患者术前血清 miR-29a 和 miR-200b 表达水平呈负相关($r = -0.687$, $P < 0.05$),其具体机制仍需要进一步研究。

综上所述,血清 miR-29a 和 miR-200b 参与了三阴性乳腺癌的发生及发展,且与患者的预后有关,还可用于预后的预测,有望作为三阴性乳腺癌临床诊疗的新靶点。

参考文献

- [1] HSU H M, CHU C M, CHANG Y J, et al. Six novel immunoglobulin genes as biomarkers for better prognosis in triple-negative breast cancer by gene co-expression network analysis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 4484.
- [2] KOROLKOVA O Y, WIDATALLA S E, WILLIAMS S D, et al. Diverse roles of annexin A6 in triple-negative breast cancer diagnosis, prognosis and EGFR-targeted therapies[J]. *Cells*, 2020, 9(8): 1855.
- [3] DING L, GU H, XIONG X, et al. MicroRNAs involved in carcinogenesis, prognosis, therapeutic resistance and applications in human triple-negative breast cancer [J]. *Cells*, 2019, 8(12): 1492.
- [4] PIASECKA D, BRAUN M, KORDEK R, et al. MicroRNAs in regulation of triple-negative breast cancer progression[J]. *J Cancer Res Clin Oncol*, 2018, 144(8): 1401-1411.
- [5] BOUCHALOVA K, KHARAISHVILI G, BOUCHAL J, et al. Triple negative breast cancer-BCL2 in prognosis and prediction[J]. *Curr Drug Targets*, 2014, 15(12): 1166-1175.
- [6] LI Q, ZHENG Z C, NI C J, et al. Correlation of cystatin E/M with clinicopathological features and prognosis in triple-negative breast cancer[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(1): 40-44.
- [7] BAI F, JIU M, YOU Y, et al. miR-29a3p represses proliferation and metastasis of gastric cancer cells via attenuating HAS3 levels[J]. *Mol Med Rep*, 2018, 17(6): 8145-8152.
- [8] KONG Z, WAN X, LU Y, et al. Circular RNA circFOXO3 promotes prostate cancer progression through sponging miR-29a-3p[J]. *J Cell Mol Med*, 2020, 24(1): 799-813.
- [9] DEY S, KWON J J, LIU S, et al. miR-29a is repressed by MYC in pancreatic cancer and its restoration drives tumor-suppressive effects via downregulation of LOXL2 [J]. *Mol Cancer Res*, 2020, 18(2): 311-323.
- [10] WANG A, DENG S, CHEN X, et al. miR-29a-5p/STAT3 positive feedback loop regulates TETs in colitis-associated colorectal cancer[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2020, 26(4): 524-533.
- [11] WU Y, SHI W, TANG T, et al. miR-29a contributes to breast cancer cells epithelial-mesenchymal transition, migration, and invasion via down-regulating histone H4K20 trimethylation through directly targeting SUV420H2[J]. *Cell Death Dis*, 2019, 10(3): 176.
- [12] ZHAO B, SONG X, GUAN H. CircACAP2 promotes breast cancer proliferation and metastasis by targeting miR-29a/b-3p-COL5A1 axis [J]. *Life Sci*, 2020, 244: 117179.
- [13] FONTANA A, BARBANO R, DAMA E, et al. Combined analysis of miR-200 family and its significance for breast cancer[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 2980.
- [14] HUANG G L, SUN J, LU Y, et al. MiR-200 family and cancer: from a meta-analysis view[J]. *Mol Aspects Med*, 2019, 70: 57-71.
- [15] YUAN J, XIAO C, LU H, et al. miR-200b regulates breast cancer cell proliferation and invasion by targeting radixin[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4): 2741-2750.
- [16] YANG X, HU Q, HU L X, et al. miR-200b regulates epithelial-mesenchymal transition of chemo-resistant breast cancer cells by targeting FN1[J]. *Discov Med*, 2017, 24(131): 75-85.
- [17] YE F, TANG H, LIU Q, et al. miR-200b as a prognostic factor in breast cancer targets multiple members of RAB family[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 17.

(收稿日期: 2021-09-21 修回日期: 2021-12-23)