

论著·临床研究

血浆长链非编码 RNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 在乳腺癌中的临床价值研究

侯玉兰¹, 朱黎黎¹, 汪志学², 常琳^{1△}

(1. 重庆市璧山区人民医院检验科, 重庆 402760; 2. 重庆医科大学附属第二医院检验科, 重庆 402760)

摘要:目的 探究血浆长链非编码 RNA(LncRNA)HOTTIP、ATB 和 MIAT 对乳腺癌的诊断价值及三者与乳腺癌临床病理特征之间的关系。方法 收取重庆市璧山区人民医院 2014 年 3 月至 2017 年 12 月确诊的乳腺癌患者 245 例为病例组, 与同期在该院行体检健康者 250 例作为对照组。比较两组研究对象血浆 LncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平的差异, 并分析三者表达水平与乳腺癌患者临床病理特征之间的关系。运用受试者工作特征曲线(ROC)分析血浆 LncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 对乳腺癌的诊断价值, 多元 logistic 回归计算风险比(OR)及 95% 置信区间(CI)。结果 病例组血浆 LncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平均高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。三者均与乳腺癌的分子分型、TNM 分期显著相关($P<0.05$)。ROC 分析显示, 血浆 LncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 鉴别诊断乳腺癌的曲线下面积(AUC)分别为: 0.784(95%CI: 0.701~0.866, $P<0.001$)、0.887(95%CI: 0.822~0.951, $P<0.001$)和 0.913(95%CI: 0.855~0.971, $P<0.001$); 灵敏度/特异度分别为 63.8%/89.3%、79.7%/91.7%和 87.1%/92.8%, 联合三项指标的灵敏度为 85.5%, 特异度为 97.6%, 优于单项指标检测。多元 Logistic 回归分析表明, 血浆高 LncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平均是乳腺癌发病的独立危险因素。结论 联合血浆 LncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 三项指标可协助乳腺癌的诊断, 同时, 三者对乳腺癌病情程度与发病风险的评估也具有潜在价值。

关键词:长链非编码 RNA; HOTTIP; ATB; MIAT; 乳腺癌

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.07.023

中图法分类号:R737.9

文章编号:1673-4130(2019)07-0853-05

文献标识码:A

Clinical value of long chain non coding RNA HOTTIP, ATB and MIAT in breast cancer

HOU Yulan¹, ZHU Lili¹, WANG Zhixue², CHANG Lin^{1△}

(1. Department of Clinical Laboratory, the People's Hospital of Bishan District, Chongqing 402760, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 402760, China)

Abstract: Objective To explore the diagnostic values of long non-coding RNA (lncRNA) HOTTIP, ATB and MIAT for breast cancer, and the relationship between the three and the clinicopathological features of breast cancer. **Methods** 245 cases of breast cancer diagnosed in the people's hospital of Bishan district from March 2014 to December 2017 were collected, and 250 healthy people were recruited in a hospital during the same period. The differences in the levels of plasma LncRNA HOTTIP, ATB and MIAT were compared between the two groups, and the relationship between the expression level of the three and the clinicopathological features of the patients with breast cancer was analyzed. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the diagnostic value of plasma lncRNA HOTTIP, ATB and MIAT for breast cancer. Multiple logistic regression was used to calculate the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (CI). **Results** Plasma lncRNA Linc00152, H19 and ROR levels in patients with esophageal cancer were significantly higher than those in healthy subjects, and the difference were statistically significant ($P<0.05$). The levels of plasma lncRNA HOTTIP, ATB and MIAT in case group were higher than those in control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The three were significantly correlated with the molecular typing and TNM staging of breast cancer ($P<0.05$). The area under the curve (AUC) of LncRNA HOTTIP, ATB and

作者简介:侯玉兰, 女, 主管技师, 主要从事临床生化检验及细胞形态学(血液系统疾病的诊断)的研究。△ 通信作者, E-mail: xuming1812@163.com。

本文引用格式:侯玉兰, 朱黎黎, 汪志学, 等. 血浆长链非编码 RNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 在乳腺癌中的临床价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(7): 853-856.

MIAT in the differential diagnosis of breast cancer were 0.784 (95%CI:0.701–0.866, $P<0.001$), 0.887 (95%CI:0.822–0.951, $P<0.001$) and 0.913 (95%CI:0.855–0.971, $P<0.001$), and the sensitivity / specificity of lncRNA HOTTIP, ATB and MIAT in the differential diagnosis of breast cancer were 63.8%/89.3%, 79.7%/91.7% and 87.1%/92.8%, respectively. The sensitivity of the combined three indexes was 85.5% and the specificity was 97.6%, which was better than the single index detection. Multivariate logistic regression analysis showed that plasma high lncRNA HOTTIP, ATB and MIAT expression levels were independent risk factors for breast cancer. **Conclusion** The combination of HOTTIP, ATB, and MIAT can assist in the diagnosis of breast cancer. At the same time, the three are also of potential value for the assessment of the degree of breast cancer and the risk of the disease.

Key words: long non-coding RNA; HOTTIP; ATB; MIAT; breast cancer

乳腺癌是当今危害女性健康的第一大肿瘤,其发病率居女性恶性肿瘤之首^[1]。目前我国乳腺癌发病率为 21.6/10 万,较 10 年前增长了近一倍^[2]。近年来随着医疗水平的提高,乳腺癌的总体五年生存率有所提高,但某些分子类型乳腺癌的预后仍不尽如人意,尤其是基底细胞型乳腺癌^[3]。乳腺癌的预后取决于其分子类型与 TNM 分期,寻找可靠、稳定且无创的早期筛查指标无疑可为乳腺癌患者的治疗赢得时间,对预后的提供具有重要意义。近年来研究发现,多种长链非编码 RNAs(lncRNAs)在乳腺癌患者中存在异常表达,可通过表观遗传、转录及转录后翻译等多种途径参与乳腺癌的发生、发展及侵袭转移等过程^[4],这些 lncRNAs 包括 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 等。本研究通过对 245 例乳腺癌患者与 250 例健康女性的血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平进行比较分析,旨在探究三者对乳腺癌的诊断价值及其与乳腺癌临床病理特征之间的关系,以期对乳腺癌的临床诊疗提供新思路。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2014 年 3 月至 2017 年 12 月在重庆市璧山区人民医院初次确诊的乳腺癌患者 245 例(病例组)。病例组纳入标准为:(1)经 CT 结合病理学确诊为乳腺癌;(2)入院前未经治疗。其中 Luminal A 型 83 例、Luminal B 型 81 例、人类表皮生长因子受体 2(HER2)过表达型 33 例、基底细胞型 48 例,Ⅰ~Ⅱ期乳腺癌 137 例、Ⅲ~Ⅳ期乳腺癌 108 例。患者平均年龄(45.56 ± 3.23)岁。乳腺癌分子分型的依据来自术中切除的肿瘤组织的免疫组化结果。乳腺癌的分期参照美国肿瘤联合会(AJCC)第 8 版乳腺癌分期系统^[5]。对照组为同期在本院行体检的健康女性 250 例,平均年龄(44.87 ± 3.76)岁。由研究人员记录两组研究对象的年龄、体质量指数(BMI)、吸烟史、饮酒史等基本信息。所有研究对象均排除乳腺良性结节、血液系统疾病、急慢性感染、心血管疾病、其他的良恶性肿瘤及自身免疫性疾病等。本研究的开展经医院伦理委员会批准,所有纳入对象均签署了项目知情同意书。

1.2 血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平检测 研究对象均禁食 10 h 以上,次日清晨由专业医护人员使用乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝采血管抽取静脉血 10 mL,血液标本在 1 h 内于 4℃条件下以 12 000 g 离心力离心 15 min 以去除血细胞。收集上层液体,按照血浆 RNA 提取试剂盒(中国 Bioteke 公司)说明书步骤进行血浆总 RNA 提取。取上述提取的 RNA,使用去除基因组逆转录试剂盒(中国 Takara 公司)逆转录为 cDNA。采用实时荧光定量 PCR(qPCR)法检测血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 及内参基因 GAPDH 表达水平。反应体系为: Mix 10 μ L,上下游引物各 0.8 μ L, cDNA 2 μ L, DEPC 水 6.4 μ L。荧光定量 PCR 循环条件:95℃变性 5 min;95℃30 s,60℃30 s,72℃30 s,45 个循环,每组设置 2 个复孔。检测过程中所用引物序列如下: HOTTIP 上游引物:5'-AGT GTG TCA TAG AGC TTC CTG TTT CAT CTC CCA GT-3'下游引物:5'-TGG AAC CAG GCC CCA GGG AAT CTT TCA GCT GCA TT-3'; ATB 上游引物:5'-TAC AAC CAC TGC ACT ACC TG-3',下游引物:5'-TGG AAT GCT TGA AGG CTG CT-3'; MIAT 上游引物:5'-CGA ACG AGA GGA CCG AAG-3',下游引物:5'-GCC AAG TTC TAG ATA AGC-3'; GAPDH 上游引物:5'-GGG AGC CAA AAG GGT CAT-3',下游引物:5'-GAG TCC TTC CAC GAT ACC AA-3';采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 的相对表达量, ΔCt 值=目的基因 Ct 值-GAPDH Ct 值。

1.3 统计学处理 本研究应用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。计数资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示。两组间均数比较和多组间均数比较时,分别采用两组独立样本 t 检验和单因素方差分析。率的比较采用 χ^2 检验。本次实验的检验水准为 $\alpha=0.05$, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象的基本临床信息 研究对象的基本临床信息见表 1。病例组与对照组在年龄、BMI、吸

烟史、饮酒史等方面的差异均无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性。

表 1 病例组和对照组临床基本信息的比较				
临床基本信息	病例组 (<i>n</i> =245)	对照组 (<i>n</i> =250)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄($\bar{x}\pm s$, 岁)	45.5 $\pm$ 3.2	44.8 $\pm$ 3.7	<i>t</i> =1.003	0.533
吸烟史[<i>n</i> (%)]	15 (6.12)	17 (6.80)	χ^2 =1.465	0.523
饮酒史[<i>n</i> (%)]	47 (19.18)	43 (17.20)	χ^2 =1.065	0.098
BMI(kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	25.3 $\pm$ 2.1	24.2 $\pm$ 2.3	<i>t</i> =3.065	0.067

2.2 两组研究对象的血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平 病例组的血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平均高于对照组, 且差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。见表 2。

表 3 血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平与乳腺癌患者临床病理特征之间的关系 (-log)

临床特征	<i>n</i>	lncRNA HOTTIP			lncRNA ATB			lncRNA MIAT		
		$\bar{x}\pm s$	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	$\bar{x}\pm s$	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>	$\bar{x}\pm s$	<i>t</i> / <i>F</i>	<i>P</i>
年龄(岁)			-1.682	0.301		-0.243	0.225		-2.101	0.266
<45	131	3.89 $\pm$ 0.32			12.08 $\pm$ 0.24			1.80 $\pm$ 0.42		
≥45	114	4.02 $\pm$ 0.13			13.16 $\pm$ 0.18			1.85 $\pm$ 0.24		
BMI(kg/m ²)			2.308	0.243		1.375	0.236		-1.278	0.354
<28	108	4.01 $\pm$ 0.12			12.98 $\pm$ 0.30			1.78 $\pm$ 0.36		
≥28	137	3.88 $\pm$ 0.33			12.65 $\pm$ 0.31			1.85 $\pm$ 0.38		
吸烟史			-2.827	0.119		-1.468	0.351		1.217	0.564
有	15	3.73 $\pm$ 0.14			12.70 $\pm$ 0.23			1.84 $\pm$ 0.42		
无	230	4.15 $\pm$ 0.16			12.82 $\pm$ 0.12			1.79 $\pm$ 0.43		
饮酒史			-1.027	0.623		-2.123	0.421		-1.156	0.697
有	47	3.94 $\pm$ 0.22			12.35 $\pm$ 0.14			1.72 $\pm$ 0.35		
无	198	3.98 $\pm$ 0.21			13.08 $\pm$ 0.15			1.95 $\pm$ 0.41		
TNM 分期			-4.422	0.019		-3.846	<0.001		-3.945	0.017
I~II 期	137	3.03 $\pm$ 0.45			8.02 $\pm$ 0.30			1.50 $\pm$ 0.37		
III~IV 期	108	4.45 $\pm$ 0.27			13.66 $\pm$ 0.25			1.98 $\pm$ 0.32		
分子类型			4.843	<0.001		4.179	0.003		3.519	0.003
Luminal A	83	3.83 $\pm$ 0.22			12.09 $\pm$ 0.21			1.90 $\pm$ 0.33		
Luminal B	81	3.97 $\pm$ 0.84			12.87 $\pm$ 0.52			1.87 $\pm$ 0.33		
HER2 过表达型	33	5.03 $\pm$ 0.12			20.03 $\pm$ 2.45			3.23 $\pm$ 0.33		
基底细胞型	48	3.03 $\pm$ 0.34			10.51 $\pm$ 0.31			1.52 $\pm$ 0.53		

2.4 ROC 曲线分析 ROC 曲线分析显示, 血浆 lncRNA HOTTIP、ATB、MIAT 在区分乳腺癌与健康人群的 AUC 分别为: 0.784(95%CI: 0.701~0.866, $P<0.001$)、0.887(95%CI: 0.822~0.951, $P<0.001$)、0.913(95%CI: 0.855~0.971, $P<0.001$), 灵敏度和特异度分别为: 63.8%/89.3%、79.7%/91.7%、87.1%/92.8%。当联合血浆 lncRNA HOTTIP、ATB、MIAT 时, 区分食管癌与健康人群的 AUC 为 0.977(95%CI: 0.902~0.998, $P<0.001$), 灵敏度为 85.5%, 特异度为 97.6%, 见图 1。

表 2 病例组和对照组血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 相对表达水平的比较 ($\bar{x}\pm s$)

lncRNAs(-log)	病例组(<i>n</i> =245)对照组(<i>n</i> =250)		<i>t</i>	<i>P</i>
HOTTIP	3.96 $\pm$ 0.24	2.01 $\pm$ 0.17	3.824	0.003
ATB	12.77 $\pm$ 0.20	5.53 $\pm$ 0.19	4.713	<0.001
MIAT	1.82 $\pm$ 0.33	0.98 $\pm$ 0.11	7.060	<0.001

2.3 血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平与乳腺癌患者临床病理特征之间的关系 血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平与乳腺癌患者的年龄、BMI、吸烟与否、饮酒与否等因素无关 ($P>0.05$), 而与乳腺癌的 TNM 分期、分子分型显著相关 ($P<0.05$)。见表 3。

2.5 风险评估 多元 Logistic 回归分析结果, 见表 4。单因素分析显示, 血浆高 lncRNA HOTTIP、ATB、MIAT 水平是乳腺癌发病的危险因素 ($P<0.05$); 多因素分析显示, 在校正年龄、BMI、吸烟史、

饮酒史等因素的影响后,血浆高 lncRNA HOTTIP、ATB、MIAT 水平仍是乳腺癌发病的独立危险因素($P<0.05$)。

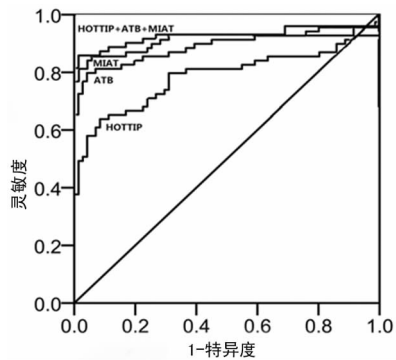


图 1 ROC 曲线分析

	单因素分析		多因素分析	
	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
HOTTIP	1.32(1.09~2.31)	0.037	1.12(1.03~1.34)	0.048
ATB	4.61(2.18~7.33)	<0.001	4.77(1.47~6.08)	<0.001
MIAT	5.38(1.39~8.91)	<0.001	3.51(1.53~5.72)	0.001

3 讨 论

乳腺癌是全球女性最常见的恶性肿瘤,约占女性全部恶性肿瘤的 22.9%,严重威胁女性身心健康^[6]。中国女性的乳腺癌发病率虽低于全球发病率,但随着近年来人们生活方式及生育观念的改变,乳腺癌的发病率有逐年增高趋势^[7]。目前乳腺癌的治疗效果并不乐观,采用的主要治疗方式包括单纯手术治疗、抗肿瘤药物治疗及放射治疗^[8]。晚期患者接受手术治疗后,虽可提高患者的五年生存率,但却严重影响了女性的后期生活,甚至对女性心理健康也造成了一定的影响^[9]。由于乳腺癌治疗方式的选择及预后主要取决于肿瘤的 TNM 分期与分子分型^[7,10],而目前尚无可靠的早期筛查生物学指标,因而寻找有效、稳定且无创的早期筛查指标对改善患者生存质量,提高患者预后具有重要意义。

近年来,关于 lncRNAs 在乳腺癌领域的相关功能学研究逐渐成为新的热点。目前已经发现了近 10 种 lncRNAs 与乳腺癌细胞的增殖、凋亡、迁移、侵袭等过程有关。例如,YANG 等^[11]对 460 例乳腺癌患者的一项荟萃分析结果表明,lncRNA HOTTIP 表达水平与肿瘤直径、淋巴结转移状态、TNM 分期等密切相关,且高水平的 lncRNA HOTTIP 提示更差的临床预后。随后研究发现其可能的机制 lncRNA HOTTIP 可诱导肿瘤组织高表达 HOXA11,从而促进肿瘤细胞的侵袭转移^[12]。lncRNA ATB 也被证实参与乳腺癌的发病过程。SHI 等^[13]利用永生化乳腺癌细胞

系进行体外实验的结果表明,lncRNA ATB 可通过 TGF-β 途径诱导上皮间质转化,进一步促进乳腺癌细胞的耐药,并增强其侵袭能力。NIKPAYAM 等^[14]对 50 对乳腺癌及癌旁组织中 lncRNA ATB 的表达进行比较分析发现,癌组织中 lncRNA ATB 表达水平显著高于癌旁组织,提示 lncRNA ATB 对鉴别诊断乳腺癌具有潜在价值。除 lncRNA HOTTIP 与 ATB 外,近年来关于 lncRNA MIAT 与乳腺癌的研究也有一定进展。例如,LUAN 等^[15]的体外实验证实,lncRNA MIAT 可作为内源竞争 RNA 取代 miR-155-5p 并上调 DUSP7 表达,进而促进乳腺癌的发病。ALIPOOR 等^[16]发现,lncRNA MIAT 在乳腺癌等多种肿瘤组织中均呈高表达状态,而靶向抑制 lncRNA MIAT 则可促进乳腺癌细胞凋亡,并降低其迁移能力。上述研究结果提示,lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 可通过多种途径参与乳腺癌的发病过程,而三者的异常表达可能为乳腺癌的早期诊断提供线索,但目前国内外尚无关于上述 3 种 lncRNAs 与乳腺癌诊断的相关报道。

在本次研究中,首次探究了血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 对乳腺癌的诊断价值,并分析了三者与乳腺癌临床病理特征之间的关系。研究结果表明,联合三项指标诊断乳腺癌的特异度高达 97.6%,显著高于单项指标灵敏度,表明联合检测血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 诊断乳腺癌具有可行性,可考虑在临床推广使用。此外,本研究再次证实,lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平与乳腺癌的分子类型、TNM 分期显著相关,该结论与前期国外研究结果相一致,表明 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 表达水平对乳腺癌的预后具有一定预测作用。由于本次研究收集的样本数量有限,未来仍需更多大样本多中心研究对本研究的结论进行验证。

4 结 论

本研究发现血浆 lncRNA HOTTIP、ATB 和 MIAT 对乳腺癌的诊断、发病风险评估及预后评估中具有潜在价值,有望为乳腺癌的临床诊疗提供新思路。

参考文献

[1] 志柳,白洁,顾丽娜,等. 2000—2010 年我国前列腺癌和乳腺癌流行状况的系统性综述[J]. 中国肿瘤,2013,22(4): 260-265.

[2] 郑莹,吴春晓,张敏璐. 乳腺癌在中国的流行状况和疾病特征[J]. 中国癌症杂志,2013,23(8):561-569.

[3] 黄哲雷,陈万青,吴春晓,等. 中国女性乳腺癌的发病和死亡现况—全国 32 个肿瘤登记点 2003—2007 年资料分析报告[J]. 肿瘤,2012,32(6):435-439.

[4] 陈双双,于正洪. 长链非编码 RNAs 在乳腺癌中的表达及其功能[J]. 临床肿瘤学杂志,2015,20(10):943-947.

[5] 周斌,季科,辛灵,等. 美国肿瘤联合会乳(下转第 862 页)

- [12] MEYER G, VICAUT E, DANAYS T, et al. Fibrinolysis for patients with intermediate-risk pulmonary embolism [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15):1402-1411.
- [13] AGENO W, DENTALI F, POMERO F, et al. Incidence rates and case fatality rates of portal vein thrombosis and Budd-Chiari Syndrome[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(4):794-800.
- [14] ROMUALDI E, AGENO W. Management of recurrent venous thromboembolism in cancer patients[J]. *Thromb Res*, 2016, 140(Suppl):S128-131.
- [15] AGENO W, RIVA N, BANG S M, et al. Antithrombotic treatment of splanchnic vein thrombosis: results of an international registry[J]. *Blood*, 2012, 120(21):99-105.
- [16] DENTALI F, MUMOLI N, PRISCO D A, et al. Efficacy and safety of extended thromboprophylaxis for medically ill patients a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(3):606-617.
- [17] JARA-PALOMARES L, OTERO R, JIMENEZ D, et al. Sex differences in patients with occult cancer after venous thromboembolism[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2018, 24(3):489-495.
- [18] KONAKONDLA S, SCHIRMER C M, LI F, et al. New developments in the pathophysiology, workup, and diagnosis of dural venous sinus thrombosis (DVST) and a systematic review of endovascular treatments[J]. *Aging Dis*, 2017, 8(2):136-148.
- [19] WANG L, DUAN Q, YANG F, et al. Activation of circulated immune cells and inflammatory immune adherence are involved in the whole process of acute venous thrombosis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2014, 7(3):566-572.
- [20] SUN Y, CHEN D, XU Z, et al. The incidence of deep venous thrombosis after arthroscopically assisted anterior cruciate ligament reconstruction[J]. *Arthroscopy*, 2013, 29(4):742-747.
- [21] 陈冠初. 文献计量学与非文献计量学在期刊评价中的应用[J]. *编辑学报*, 2006, 18(6):472.
- [22] DELLINGER R P, LEVY M M, RHODES A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(2):580-637.
- [23] KONSTANTINIDES S V, TORBICKI A, AGNELLI G, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism[J]. *European heart journal*, 2014, 35(43):3033-3069.
- [24] KEARON C, AKL E A, ORNELAS J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(2):315-352.

(收稿日期:2018-09-21 修回日期:2018-12-26)

(上接第 856 页)

- 腺癌分期系统(第 8 版)更新内容介绍及解读[J]. *中国实用外科杂志*, 2017, 37(1):10-14.
- [6] 师金, 梁迪, 李道娟, 等. 全球女性乳腺癌流行情况研究[J]. *中国肿瘤*, 2017, 26(9):683-690.
- [7] 左婷婷, 陈万青. 中国乳腺癌全人群生存率分析研究进展[J]. *中国肿瘤临床*, 2016, 43(14):639-642.
- [8] 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识专家组. 中国乳腺癌内分泌治疗专家共识(2015 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2015, 25(9):755-760.
- [9] 庞英, FISCHER Irmela, KOCH Maïke, 等. 乳腺癌患者的心身症状与生活质量[J]. *中国心理卫生杂志*, 2013, 27(4):257-261.
- [10] 江泽飞, 许凤锐. 乳腺癌分子分型对治疗的影响[J/CD]. *中华普外科手术学杂志(电子版)*, 2015, 9(6):12-15.
- [11] YANG Y, QIAN J, XIANG Y, et al. The prognostic value of long noncoding RNA HOTTIP on clinical outcomes in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(4):6833-6844.
- [12] 李观强, 杨辉, 洪雄新, 等. 2 型糖尿病患者 ABCA1、PPAR γ 、SREBP、ADPN、LXR α 表达水平及临床价值研究[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(10):1199-1201.
- [13] SHI S J, WANG L J, YU B, et al. LncRNA-ATB promotes trastuzumab resistance and invasion-metastasis cascade in breast cancer [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(13):11652-11663.
- [14] NIKPAYAM E, SOUDYAB M, TASHARROFI B, et al. Expression analysis of long non-coding ATB and its putative target in breast cancer [J]. *Breast Dis*, 2017, 37(1):11-20.
- [15] LUAN T, ZHANG X, WANG S, et al. Long non-coding RNA MIAT promotes breast cancer progression and functions as ceRNA to regulate DUSP7 expression by sponging miR-155-5p [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(44):76153-76164.
- [16] ALIPOOR F J, ASADI M H, TORKZADEH-MAHANI M. MIAT lncRNA is overexpressed in breast cancer and its inhibition triggers senescence and G1 arrest in MCF7 cell line [J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(8):6470-6481.

(收稿日期:2018-09-20 修回日期:2018-11-28)