

长链非编码 RNA-ROR 在乳腺癌诊断中的潜在应用研究*

曹鸣菲¹,雷德财¹,宋晓玉²,吴立春^{2△}

(1. 简阳市川空人民医院检验科,四川简阳 641400;2. 四川省肿瘤医院检验科,四川成都 610041)

摘要:目的 探讨长链非编码 RNA-ROR(lincRNA-ROR)在乳腺癌早期诊断中的潜在价值。方法 采用 q-PCR 检测乳腺癌组织和血清中 lincRNA-ROR 的表达水平;使用电化学发光法检测样本中癌抗原 153(CA153)和癌胚抗原(CAE)的水平。通过建立多元 Logistic 回归模型绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线)分析血清中 lincRNA-ROR 对早期乳腺癌的潜在诊断价值。结果 LincRNA-ROR 在乳腺癌患者组织和外周血清中高表达,对血清中高表达的 lincRNA-ROR、CA153 及 CEA 绘制 ROC 曲线,发现 lincRNA-ROR 曲线下面积(AUC)为 0.76,对乳腺癌诊断价值优于 CA153(AUC=0.66)和 CEA(AUC=0.52),差异有统计学意义($P<0.0001$),且 lincRNA-ROR、CA153 和 CEA 联合检测诊断价值(AUC=0.85)高于 lincRNA-ROR 单独检测。结论 LincRNA-ROR 在乳腺癌患者组织和血清中表达上调,并具有良好的灵敏度和特异度,是乳腺癌诊治及其预后监控的潜在生物标志物。

关键词:长链非编码 RNA-ROR; 乳腺癌; 癌胚抗原; 癌抗原 153

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.17.007 **中图法分类号:**R737.9,R446.9

文章编号:1673-4130(2019)17-2077-05

文献标识码:A

Potential application of long-chain non-coding RNA-ROR in breast cancer diagnosis*

CAO Mingfei¹, LEI Decai¹, SONG Xiaoyu², WU Lichun^{2△}

(1. Department of Clinical Laboratory, Chuankong People's Hospital, Jianyang, Sichuan 641400, China;

2. Department of Clinical Laboratory, Sichuan Cancer Hospital, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To explore the potential value of long-chain non-coding RNA-ROR (lincRNA-ROR) in early diagnosis of breast cancer. **Methods** The expression of lincRNA-ROR in breast cancer tissues and serum was detected by q-PCR, and the levels of CA153 and CAE in breast cancer samples were detected by electrochemiluminescence. The potential diagnostic value of lincRNA-ROR in serum for early breast cancer was analyzed by establishing multiple logistic regression model and drawing ROC curve. **Results** LincRNA-ROR was highly expressed in tissues and peripheral serum of breast cancer patients. The ROC curves of lincRNA-ROR, CA153 and CEA were drawn. It was found that the area under the lincRNA-ROR curve (AUC) was 0.76, which was superior to CA153 (AUC=0.66) and CEA (AUC=0.52), the difference was statistically significant ($P<0.0001$), and the combined diagnostic value of lincRNA-ROR, CA153 and CEA (AUC=0.85) was higher than that of lincRNA-ROR alone. **Conclusion** LincRNA-ROR is up-regulated in tissues and serum of breast cancer patients, and has good sensitivity and specificity. It is a potential biomarker for diagnosis, treatment and prognosis monitoring of breast cancer.

Key words: long-chain non-coding RNA-ROR; breast cancer; carcinoembryonic antigen; carcinogen 153

长链非编码 RNA-ROR(lincRNA-ROR)首次是在多能干细胞诱导研究中发现的,是一个新的上皮-间质细胞转换诱导因子,能诱导乳腺上皮细胞产生干细胞样细胞并促进乳腺癌的转移,其表达水平与乳腺癌呈正相关^[1-2]。本研究拟通过 q-PCR 方法,观察 lin-

cRNA-ROR 在乳腺癌组织和外周血清中的表达差异,旨在为乳腺癌早期筛查、诊断治疗及预后判断提供实验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究所有组织均来源于四川省肿

* 基金项目:四川省科学技术厅重点研发项目(2018SZ0039)。

作者简介:曹鸣菲,女,主管技师,主要从事临床检验诊断研究。△ 通信作者,E-mail:wulichun-2008@163.com。

本文引用格式:曹鸣菲,雷德财,宋晓玉,等.长链非编码 RNA-ROR 在乳腺癌诊断中的潜在应用研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(17):2077-2080.

瘤医院 2017 年 1 月至 2018 年 12 月行手术治疗患者术中切除的新鲜组织,收集其中配对的乳腺癌病理组织及其癌旁组织共计 30 对,样本均来源于简阳市川空人民医院术前临床诊断乳腺癌,术后病理确诊为乳腺癌患者,患者平均年龄(48.23±5.18)岁,并留取其手术前后 1 周的外周血液。与此同时,收集同期 150 例疑似乳腺癌病例,术中冰冻切片病理报告和术后石蜡切片病理确认为乳腺癌女性患者的有效新鲜血清,采血前均未进行任何临床治疗,其中早期乳腺癌患者 50 例,150 例疑似乳腺癌患者平均年龄(47.84±6.34)岁。另选择体检健康者 150 例,平均年龄为(47.22±5.47)岁;乳腺良性疾病患者 50 例,患者平均年龄(48.12±5.83)岁。

1.2 试剂与仪器 美国 ABI 7500 Fast 荧光定量 PCR 仪器,日本岛津 UV-2450 紫外分光光度计,美国 Bio-Rad Gel Doc XR+凝胶成像仪,昕慧 XH600 电泳分析仪,罗氏 Cobas e601 电化学发光全自动免疫分析

仪。PCR 引物、焦碳酸二乙酯(EDPC,上海生工生物工程股份有限公司),组织 RNA 提取试剂盒 TRIZOL、PrimeScript™ RT II 逆转录试剂盒、SYBR® Premix Ex Taq II 扩增试剂盒(TaKaRa,大连宝生物工程有限公司),外周血 RNA 提取试剂盒(Bioteke,北京百泰克生物技术有限公司)。

1.3 方法

1.3.1 样本处理 所有组织样本手术切除后置于经 DEPC 水处理的专用冻存管存放于-80℃冰箱备用;外周血液样本分离血清上机检测后保存备用。

1.3.2 总 RNA 提取及 cDNA 的合成 严格按照试剂盒说明书进行操作,使用 bioteke 法和 Trizol 法分别提取外周血清中的总 RNA,再采用大连宝生物试剂盒(PrimeScript™ RT II)逆转录合成 cDNA。

1.3.3 内参选择及引物设计 查阅相关文献[2]并设计引物,引物信息见表 1。

表 1 引物序列、退火温度及 PCR 扩增产物长度

基因	方向	引物序列(5'→3')	退火温度(℃)	产物长度(bp)
β-actin	上游引物	GAG CAC AGA GCC TCG CCT TT	60.00	129
	下游引物	ATC CTT CTG ACC CAT GCC CA	58.00	
lincRNA-ROR	上游引物	CCA GGA CAA TGA AAC CAC	53.19	1 592
	下游引物	AGG AGC CCA AAG TAA CAG	53.69	

1.3.4 lincRNA-ROR 表达水平的检测 q-PCR 检测扩增后 SYBR® Gree 的荧光水平,并采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 计算分析样本中 lincRNA-ROR 的相对表达量,20 μL 反应体系成分及用量见表 2。

表 2 20 μL 反应体系成分及用量

反应体系成分	反应体系用量(μL)
SYBR® Premix Ex Taq™ II (2×)	10.0
PCR Forward Primer(10 μmol/L)	0.8
PCR Reverse Primer(10 μmol/L)	0.8
RT 产物(cDNA 溶液)	2.0
RNase Free ddH ₂ O	6.0
ROX Reference Dye(50×)	0.4

1.3.5 CEA 和 CA153 水平检测 严格按照试剂盒说明书进行操作,运用罗氏 Cobas e601 电化学发光全自动免疫分析仪及其原装试剂检测外周血清中 CEA 和 CA153 的水平。

1.4 统计学处理 使用 EXCEL 建立数据库,SPSS22.0 统计分析数据,Graph Pad Prism 7.0 绘制图形。计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验;绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线),曲线下面积(AUC)的比较用 Hanley-McNeil 非参数检验法,以

$P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 总 RNA 提取及纯度鉴定 要求 RNA 吸光度(A)₂₆₀/A₂₈₀ 为 1.8~2.0,电泳条带 28S 与 18S 亮度之比大概为 2:1,电泳图谱见图 1。

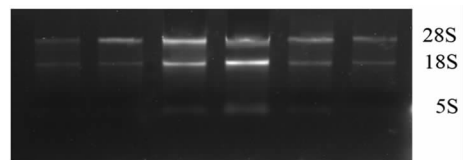


图 1 RNA 琼脂糖凝胶电泳图谱

2.2 lincRNA-ROR 在乳腺癌组织中的表达 溶解曲线呈单峰,扩增产物纯度佳,无二聚体形成,得到相应 Ct 值,通过 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 方法计算得出:30 例乳腺癌组织中的 lincRNA-ROR 表达水平显著高于 30 例癌旁组织(2.46±0.99 vs. 0.83±0.37),差异有统计学意义($t=10.78, P < 0.0001$)。见图 2。

2.3 lincRNA-ROR 在乳腺癌外周血清中的表达 lincRNA-ROR 在 150 例乳腺癌患者外周血清中的表达水平明显高于 150 例体检健康者(1.76±0.70 vs. 1.04±0.46),差异有统计学意义($P < 0.0001$)。见图 3。

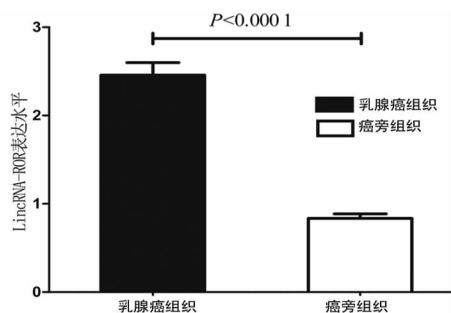


图2 lincRNA-ROR在乳腺癌组织中的表达

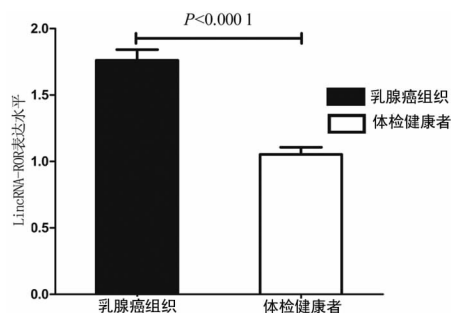


图3 lincRNA-ROR在外周血清中的表达

2.4 lincRNA-ROR在乳腺良性疾病血清中的表达

lincRNA-ROR在50例乳腺良性疾病和50例体检健康者间的表达水平差异无统计学意义(1.24 ± 0.45 vs. 1.12 ± 0.37 , $P > 0.05$)。

2.5 lincRNA-ROR对乳腺癌的早期诊断价值

选取50例早期乳腺癌患者(乳腺肿瘤直径 < 3 cm,同侧腋窝无淋巴结转移,无远处转移)作为病例组,从150例体检健康者血清中选取50例作为对照组,并采用化学发光法检测CA153和CEA表达水平,对血清中的lincRNA-ROR、CA153和CEA绘制ROC曲线,结果显示,lincRNA-ROR的曲线下面积(AUC)为0.758,明显大于乳腺癌传统标志物CA153(AUC=0.663, $P = 0.011$)和CEA(AUC=0.516, $P = 0.002$);lincRNA-ROR在乳腺癌诊断中的灵敏度和特异度分别为80.0%和73.3%,均高于CA153(灵敏度为73.3%,特异度为60.0%)和CEA(灵敏度为66.7%,特异度为50.0%)。通过对血清中的lincRNA-ROR、CA153以及CEA建立多元Logistic回归模型,发现3项指标联合分析后AUC为0.846,联合诊断效能优于3项指标单独使用。见图4。

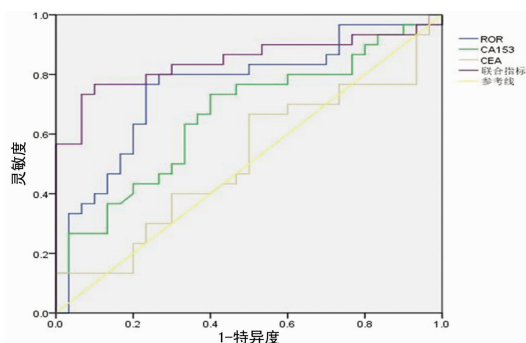


图4 lincRNA-ROR对乳腺癌的早期诊断效能

2.6 lincRNA-ROR与乳腺癌实体肿瘤的相关性

通过对30例乳腺癌患者手术前和手术后1周的外周血清中lincRNA-ROR的表达水平予以检测,检测结果表明,术后lincRNA-ROR的表达水平(0.90 ± 0.35)明显低于术前(1.82 ± 0.68),差异有统计意义($t = 6.58$, $P < 0.001$)。见图5。

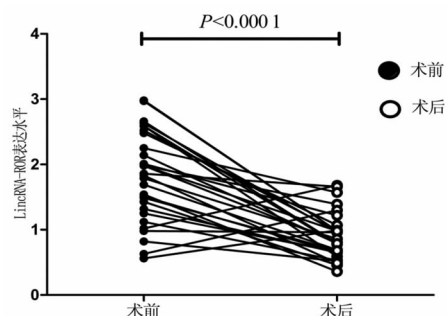


图5 lincRNA-ROR与乳腺癌实体肿瘤的相关性

3 讨论

肿瘤的侵袭转移是一个复杂的生物学进程^[3-4],传统乳腺肿瘤标志物缺乏足够的灵敏度和特异度,2007年美国临床肿瘤学会(ASCO)不再推荐其作为早期乳腺癌的诊断和术后随访观察指标^[5]。新近研究显示,lincRNA-ROR在胃癌^[6]、肝癌^[7]、食道癌^[8]、胰腺癌^[9]、结肠癌^[10]、膀胱癌^[11]、鼻咽癌^[12]、乳腺癌^[2]中发挥着致癌作用,而在神经胶质瘤中发挥抑癌作用^[13-14]。HOU等^[2]研究发现,lincRNA-ROR表达水平与乳腺癌呈正相关,当沉默lincRNA-ROR时则抑制乳腺肿瘤形成和转移,并通过miR-205/miR-145等实现对细胞分化、侵袭、转移、凋亡等癌症进程的调控。MA等^[15]研究成果显示,lincRNA-ROR在三阴乳腺癌的组织 and 细胞系中高表达,同时lincRNA-ROR作为miR-145的内源性竞争性RNA上调MUC1基因的相对表达量来影响E钙蛋白的细胞膜定位,并通过lincRNA-ROR/miR-145信号通路促进三阴乳腺癌肿瘤细胞的侵袭和转移^[16-17]。应用AUC评价试验诊断价值是现行公认的理想方法^[18],本研究通过绘制ROC曲线发现lincRNA-ROR相对于CEA和CA153具有更高的灵敏度和特异度,并且lincRNA-ROR、CEA和CA153联合检测效能得以显著提高(AUC=0.846),这表明血清中的lincRNA-ROR可能为乳腺癌诊断的一个潜在分子标志物。

近年来大量临床药物研究表明,高表达lincRNA-ROR可促进波形蛋白、神经型钙黏蛋白的表达,抑制上皮黏蛋白的mRNA及其蛋白的表达,进而导致对5-氟尿嘧啶、紫杉醇、他莫昔芬、吉西他滨等药物耐受,是乳腺癌化疗、激素治疗泛耐药的一个分子标志物^[19-21]。而体内外研究结果显示,葡萄糖通过LincRNA-ROR/miR-145/ARF6信号通路使乳腺癌细胞转移相关蛋白Snail、波形蛋白、基质金属蛋白酶

(MMP)-2、MMP-9 下调和上皮钙黏附素表达上调,进而发挥出抑制乳腺癌细胞侵袭和转移的能力,为临床乳腺癌的治疗提供了新的思路和依据^[22]。前期有研究发现, lincRNA-ROR 与乳腺癌患者的年龄、TNM 分期、HER2、Ki67、部位(左侧、右侧、双侧)无关^[23]。后期也有研究证实, linc-ROR rs4801078 位点的等位基因与血液中 Linc-ROR 水平密切相关^[24-25], linc-ROR rs4801078 TT (OR = 1.791, 95% CI: 1.195~2.683) 基因型可以增加乳腺癌的发病风险; Linc-ROR rs4801078、怀孕次数、绝经状态三者之间的交互作用亦可以增加患乳腺癌的风险^[26]。

本研究进一步研究发现, lincRNA-ROR 在乳腺癌患者术后显著降低, 同时在乳腺纤维瘤、乳腺增生等乳腺良性疾病患者血清中无明显变化, 这提示血清中 lincRNA-ROR 表达水平可动态反应乳腺癌患者体内肿瘤表达情况, 通过对乳腺癌患者外周血清中 lincRNA-ROR 的表达水平监测, 可以实现对乳腺癌患者手术效果评价和肿瘤复发的监控, 进而更准确地预测乳腺癌治疗效果, 为临床制订乳腺癌诊治策略的个体化及其预后随访的精准化提供强有力的指导。

4 结 论

LincRNA-ROR 在乳腺癌患者组织和外周血液中表达上调, 并具有良好的灵敏度和特异度, 可作为乳腺癌早期筛查、诊断及预后判断的一个新型分子标志物和治疗的潜在靶标, 但其在乳腺癌诊治的临床实用价值尚待进一步研究。

参考文献

- [1] LOEWER S, CABILI M N, GUTTMAN M, et al. Large intergenic non-coding RNA-ROR modulates reprogramming of human induced pluripotent stem cells[J]. Nat Genet, 2010, 42(12): 1113-1117.
- [2] HOU P, ZHAO Y, LI Z, et al. LincRNA-ROR induces epithelial-to-mesenchymal transition and contributes to breast cancer tumorigenesis and metastasis[J]. Cell Death Dis, 2014, 5(5): e1287.
- [3] 郭鱼波, 王春晖, 裴晓华. 乳腺癌细胞上皮间质转化的分子机制及其防治的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(12): 933-943.
- [4] 封逍遥, 苏翔宇, 刘琳. 重编程相关的长链非编码 RNA 与肿瘤的研究进展[J]. 临床肿瘤学杂志, 2018, 23(8): 752-756.
- [5] HARRIS L, FRITSCH H, MENNEL R, et al. American society of clinical oncology 2007 update of recommendations for the use of tumor markers in breast cancer[J]. J Clin Oncol, 2007, 25(33): 5287-5312.
- [6] WANG S, LIU F, DENG J J, et al. Long noncoding RNA ROR regulates proliferation, invasion, and stemness of gastric cancer stem cell[J]. Cell Reprogram, 2016, 18(5):

319-326.

- [7] TAKAHASHI K, YAN I K, HAGA H, et al. Modulation of hypoxia-signaling pathways by extracellular linc-RoR[J]. J Cell Sci, 2014, 127(7): 1585-1594.
- [8] SAHEBI R, MALAKOOTIAN M, BALALAE B A, et al. Linc-ROR and its spliced variants 2 and 4 are significantly up-regulated in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Iran J Basic Med Sci, 2016, 19(10): 1131-1135.
- [9] ZHAN H X, WANG Y, LI C, et al. LincRNA-ROR promotes invasion, metastasis and tumor growth in pancreatic cancer through activating ZEB1 pathway[J]. Cancer Lett, 2016, 374(2): 261-271.
- [10] YANG P X, YANG Y E, AN W W, et al. The long non-coding RNA-ROR promotes the resistance of radiotherapy for human colorectal cancer cells by targeting the p53/miR-145 pathway[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2017, 32(4): 837-845.
- [11] CHEN Y, PENG Y, XU Z, et al. LincRNA ROR promotes bladder cancer cell proliferation, migration, and epithelial-mesenchymal transition[J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 41(6): 2399-2410.
- [12] LI L, GU M, YOU B, et al. Long non-coding RNA ROR promotes proliferation, migration and chemoresistance of nasopharyngeal carcinoma[J]. Cancer Sci, 2016, 107(9): 1215-1222.
- [13] 黄立宁, 冷开明, 徐艺, 等. 长链非编码 RNA ROR 在肿瘤中的表达和作用[J]. 现代医学, 2017, 45(12): 1865-1870.
- [14] FENG S Y, YAO J, CHEN Y, et al. Expression and functional role of reprogramming-related long noncoding RNA (lincRNA-ROR) in glioma[J]. J Mol Neurosci, 2015, 56(3): 623-630.
- [15] MA J L, YANG Y E, HUO D S, et al. LincRNA-ROR/miR-145 promote invasion and metastasis in triple-negative breast cancer via targeting MUC1[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2018, 500(3): 614-620.
- [16] EADES G, WOLFSON B, ZHANG Y S, et al. lincRNA-ROR and miR-145 regulate invasion in triple-negative breast cancer via targeting ARF6[J]. Mol Cancer Res, 2015, 13(2): 330-338.
- [17] ZHANG H Y, LIANG F, ZHANG J W, et al. Effects of long noncoding RNA ROR on tamoxifen resistance of breast cancer cells by regulating microRNA-205[J]. Cancer Chemother Pharmacol, 2017, 79(2): 327-337.
- [18] 罗凤莲, 漆赤, 何莎莎, 等. 钼靶、超声联合 MRI 检查对早期乳腺癌诊断的价值[J]. 中国 CT 和 MRI 杂志, 2016, 14(5): 65-67.
- [19] 陈天天, 王文锐, 陈素莲, 等. 乳腺癌紫杉醇耐药细胞中 lincRNA 和 mRNA 表达谱筛选[J]. 蚌埠医学院学报, 2018, 43(10): 1322-1328.
- [20] 梁国华, 张清媛, 赵文辉. 雌激素受体阳性乳腺癌中长链非编码 RNA 与他莫昔芬耐药关系的研究进展[J]. 中国肿瘤, 2018, 27(9): 690-694.

予治疗。

上述 3 种病原菌以单一感染为主,单一感染率为 92.06%,其次为二重感染,以 UU 合并 CT 感染为主,这主要与 NG 本身感染率很低有关。在年龄分布上,国外学者 NAUMENKO 等^[9] 研究报道,20~45 岁的人群是性传播疾病的高发人群。本研究数据显示,≤30 岁及 41~50 岁 2 个年龄段感染率最高,二者间差异无统计学意义($P>0.05$)。这可能与≤30 岁的年轻女性性生活较频繁,多个性伴侣引起交叉感染有关。而 41~50 岁的女性处于更年期,体内激素水平波动较大,宫颈状况较差,导致抵抗病原菌感染的力量下降有关。因此,应将这 2 组人群作为性病防治的重点对象。

笔者前期的工作中对首都医科大学附属北京天坛医院妇科门诊妇女及妊娠妇女 HPV 感染情况进行了系统的描述(部分数据尚未发表)^[10],此次研究主要针对 UU/CT/NG 人群中同时进行 HPV 检测的患者进行了 HPV 的感染特征分析。结果显示,HPV 阳性检出率为 18.81%,高于前期研究中该院妊娠妇女(10.41%)及体检妇女(12.84%)的 HPV 检出率。这与目标人群来源不同有关,因妇科门诊患者一般均有身体不适的症状或体征而来院就诊检查,因此,其具有较高的阳性率。在基因型别及感染类型上均与之前的研究一致^[10]。对于 UU/CT/NG 感染与 HPV 感染的相关性分析发现,UU/CT/NG 阳性组其 HPV 感染率明显高于 UU/CT/NG 阴性组($P<0.01$),这说明二者间具有一定的协同感染作用,但相关系数 $r=0.157$,这同时也表明二者相关性一般。

4 结 论

妇科门诊患者性传播疾病病原体感染具有其自身的特点,当患者存在一种病原体感染时,应警惕其是否合并其他病原体感染。早发现、早干预,对保障女性及母婴健康具有重要的意义。

参考文献

[1] NAKASHIMA K, SHIGEHARA K, KAWAGUCHI S, et

al. Prevalence of human papillomavirus infection in the oropharynx and urine among sexually active men: a comparative study of infection by papillomavirus and other organisms, including neisseria gonorrhoeae, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma spp., and Ureaplasma spp [J]. BMC Infect Dis, 2014, 14: 43.

[2] MANHART L E, KHOSROPOUR C M, LIU C, et al. Bacterial vaginosis associated bacteria in men: association of Leptotrichia/Sneathia spp. with nongonococcal urethritis [J]. Sex Transm Dis, 2013, 40(12): 944-949.

[3] 吕晓丽, 阎琳, 邹菊贤, 等. 生殖道感染与不孕不育的关系 [J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(7): 835-836.

[4] 黄少芝, 宛传丹. 常见性病病原体感染的流行趋势与相关性分析 [J]. 国际检验医学杂志 [J]. 2016, 37(10): 1358-1359.

[5] 冯真真, 陆建福, 霍剑锋. 妇科门诊患者性传播疾病病原体感染临床检测分析 [J]. 实用医药杂志, 2015, 32(10): 918-919.

[6] 潘春燕, 谢春英, 袁利. 泌尿生殖道炎症患者性传播疾病病原体感染特点分析 [J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(4): 421-422.

[7] 张静, 王海滨, 时宇. 门诊患者沙眼衣原体、解脲支原体、淋球菌与人乳头瘤病毒感染情况分析 [J]. 标记免疫分析与临床, 2015, 22(8): 725-728.

[8] 李东, 鲁炳怀, 张树琛. 1 881 例北京地区患者生殖道沙眼衣原体与淋球菌感染与解脲支原体携带分析 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(3): 453-456.

[9] NAUMENKO V, TYULENEV Y, KURILO L. Detection and quantification of human herpes viruses types 4~6 in sperm samples of patients with fertility disorders and chronic inflammatory urogenital tract diseases [J]. Andrology, 2014, 2(5): 687-694.

[10] 张丽敏, 方芳, 陈柯霖, 等. 妊娠及体检妇女宫颈感染人乳头瘤病毒基因分型检测特征分析 [J]. 中国实验诊断学, 2018, 22(2): 265-268.

(收稿日期: 2019-01-12 修回日期: 2019-03-22)

(上接第 2080 页)

[21] 邱杨, 张怀文, 骆萍, 等. 长非编码 RNA(lncRNA)与乳腺癌多药耐药患者放疗灵敏度的相关性 [J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(9): 1416-1419.

[22] 陈军丽. 3,6-二羟黄酮抑制乳腺癌细胞上皮-间质转化的效应及分子机制研究 [D]. 重庆: 第三军医大学, 2017.

[23] ZHAO T, WU L, LI X, et al. Large intergenic non-coding RNA-ROR as a potential biomarker for the diagnosis and dynamic monitoring of breast cancer [J]. Cancer Biomark, 2017, 20(2): 165-173.

[24] CAO J, LUO C, PENG R, et al. MiRNA-binding site

functional polymorphisms in DNA repair genes RAD51, RAD52, and XRCC2 and breast cancer risk in Chinese population [J]. Tumor Biol, 2016, 37(12): 16039-16051.

[25] CAO J, LUO C, YAN R, et al. rs15869 at miRNA binding site in BRCA2 is associated with breast cancer susceptibility [J]. Med Oncol, 2016, 33(12): 135.

[26] 曹晶晶. HRR 通路 miRNA 靶基因和 LincRNA-ROR SNPs 与乳腺癌易感性关联研究及功能分析 [D]. 郑州: 郑州大学, 2017.

(收稿日期: 2019-01-06 修回日期: 2019-03-16)