

· 论 著 ·

血清 miR-671-3p、miR-135b 水平与老年乳腺癌患者化疗耐药性的相关性*

余喜梅¹, 张雯娟², 龚 焯^{1△}

新疆维吾尔自治区人民医院: 1. 乳腺甲状腺科; 2. 眼科, 新疆乌鲁木齐 830001

摘要:目的 分析血清微小核糖核酸(miR)-671-3p、miR-135b 水平与老年乳腺癌患者化疗耐药性的关系。方法 回顾性分析 2019 年 1 月至 2020 年 2 月在该院接受化疗且化疗结束后产生耐药性的 52 例老年乳腺癌患者作为耐药组, 同期选取在该院接受化疗且化疗结束后未产生耐药性的 52 例老年乳腺癌患者作为敏感组, 全部患者均接受 6 个周期新辅助化疗方案化疗, 其患者资料完整, 包括一般资料、实验室指标检测结果资料, 重点分析化疗前血清 miR-671-3p、miR-135b 水平与老年乳腺癌患者化疗耐药性的关系。结果 耐药组血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量低于敏感组, miR-135b mRNA 相对表达量高于敏感组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 组间其他实验室指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$); Spearman 相关分析结果显示, 老年乳腺癌患者血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量与 miR-135b mRNA 相对表达量呈负相关($r < 0, P < 0.05$); 回归分析结果显示, 血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量高表达是老年乳腺癌患者化疗耐药性的保护因素($OR < 1, P < 0.05$); miR-135b mRNA 相对表达量高表达是老年乳腺癌患者化疗耐药性的危险因素($OR > 1, P < 0.05$); 绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 化疗前血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量预测老年乳腺癌患者化疗耐药性风险的曲线下面积均 > 0.70 , 预测价值较理想, 且联合预测的价值最好。结论 血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量与老年乳腺癌患者化疗耐药性有关。

关键词: 乳腺癌; 化疗; 耐药性; miR-671-3p; miR-135b

DOI: 10.3969/j.issn.1673-4130.2022.14.021

中图法分类号: R737.9

文章编号: 1673-4130(2022)14-1766-06

文献标志码: A

Relationship between serum miR-671-3p, miR-135b levels and drug resistance of chemotherapy in elderly patients with breast cancer*

YU Ximei¹, ZHANG Wenjuan², GONG Ye^{1△}

1. Department of Breast and Thyroid Gland; 2. Department of Ophthalmology, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang 830001, China

Abstract: Objective To analyze the relationship between serum microRNA(miR)-671-3p and miR-135b levels and drug resistance of chemotherapy in elderly patients with breast cancer. **Methods** A retrospective analysis was conducted, 52 elderly patients with breast cancer who received chemotherapy and had drug resistance after the end of chemotherapy from January 2019 to February 2020 in a hospital were collected, set as the drug-resistant group, 52 elderly patients with breast cancer who received chemotherapy and did not have drug resistance after the end of chemotherapy at the same time in a hospital were included, set as sensitive group, all patients received 6 cycles of neoadjuvant chemotherapy regimen for chemotherapy, the patients' data were complete, including general data and data of laboratory index test results, the relationship between serum miR-671-3p and miR-135b levels before chemotherapy and drug resistance of chemotherapy in elderly patients with breast cancer was mainly analyzed. **Results** The relative expression of miR-671-3p mRNA in drug-resistant group was lower than that in sensitive group, and miR-135b mRNA was higher than that in sensitive group, the differences were statistically significant($P < 0.05$); There was no statistical significant difference in other laboratory indexes between the groups($P > 0.05$); The results of Spearman correlation test showed that the relative expression of miR-671-3p mRNA in elderly patients with breast cancer was negatively correlated with the relative expression of miR-135b mRNA($r < 0, P < 0.05$); The results of regression analysis showed that the high expression of miR-671-3p mRNA was the protective factor of drug resistance of chemotherapy in elderly patients with breast cancer.

* 基金项目: 新疆维吾尔自治区自然科学基金项目(2018D01C093); 国家自然科学基金项目(81560495)。

作者简介: 余喜梅, 女, 副主任护师, 主要从事乳腺、甲状腺疾病诊疗研究。 △ 通信作者, E-mail: 21120152@qq.com。

erly patients with breast cancer($OR < 1, P < 0.05$); The high expression of miR-135b mRNA was a risk factor of drug resistance of chemotherapy in elderly patients with breast cancer($OR > 1, P < 0.05$); The receiver operating curve(ROC) was drawn, the area under the curve of relative expression of miR-671-3p mRNA and miR-135b mRNA before chemotherapy in predicting the risk of drug resistance of chemotherapy in elderly patients with breast cancer were > 0.70 , the predicted value was ideal and the value of combined prediction was the best. **Conclusion** The relative expression of serum miR-671-3p mRNA and miR-135b mRNA are related to drug resistance of chemotherapy in elderly patients with breast cancer.

Key words: breast cancer; chemotherapy; drug resistance; miR-671-3p; miR-135b

现阶段,化疗作为乳腺癌的主要治疗手段之一,可有效杀灭肿瘤细胞,抑制肿瘤细胞的增殖与生长,延缓病情进展,延长患者生存时间,改善预后^[1]。但部分乳腺癌患者接受化疗后存在化疗耐药情况,降低化疗效果,甚至造成化疗失败,增加患者病死风险;特别是老年肿瘤患者,老年患者因机体多系统功能减弱,抵抗能力和耐受能力降低,一旦发生化疗耐药性,病死风险进一步提高^[2]。因此,早期预测老年乳腺癌化疗患者是否发生耐药对提高化疗效果,延长患者生存时间具有重要意义。微小核糖核酸(MicroRNA, miR)主要由 18~24 个核苷酸组成,可通过下调靶基因的表达或翻译参与调节细胞的发育、增殖等过程中^[3]。研究指出,miR 与多种癌症疾病的发生、发展密切相关,也与癌症疾病化疗耐药性的产生存在密切关联^[4]。miR-671-3p 是 miR-671 家族的成员之一,已有研究证实,miR-671-3p 过表达可明显抑制乳腺癌细胞的增殖、侵袭迁移能力^[5]。miR-135b 也是 miR 的常见类型之一,研究指出,miR-135b 在三阴性乳腺癌、胃癌等多种癌症疾病中呈高表达现象,可发挥促癌基因的作用^[6]。由上述 miR-671-3p、miR-135b 在肿瘤疾病中的作用特点,推测血清 miR-671-3p、miR-135b 水平可能与老年乳腺癌患者化疗耐药性有关。基于此,本研究将重点分析血清 miR-671-3p、miR-135b 水平与老年乳腺癌患者化疗耐药性的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2019 年 1 月至 2020 年 2 月在本院接受化疗且化疗结束后产生耐药性的 52 例老年乳腺癌患者作为耐药组,另同期选取在本院接受化疗且化疗结束后未产生耐药性的 52 例老年乳腺癌患者作为敏感组,收集两组病历资料。纳入标准:(1)乳腺癌符合《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)》^[7]中相关诊断标准,且经乳腺超声、乳腺钼靶、穿刺活检等检查确诊;(2)预计生存时间 > 6 个月;(3)恶性肿瘤国际临床分期(TNM)^[8]为 II B 期、III 期;(4)全部患者均接受同一种新辅助化疗方案,且化疗周期一致;(5)患者病历资料、影像学检查结果等资料均完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)既往接受手术治疗;(3)既往接受放疗;(4)原位癌成分太多难以确认浸润性癌大小或无法临床评估疗效;(5)化疗前白细胞 $< 3 \times 10^9/L$;(6)化疗前

血小板 $< 80 \times 10^9/L$;(7)伴有远处转移。两组一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。见表 1。

1.2 方法

1.2.1 新辅助化疗方法 参照《中国抗癌协会乳腺癌诊治指南与规范(2017 年版)》中相关内容,为老年乳腺癌患者实施新辅助化疗,具体内容如下:采用 FAC 新辅助化疗方案,环磷酰胺+多柔比星+氟尿嘧啶。环磷酰胺(通化茂祥,生产批号 20181120,规格:50 mg \times 24 s):第 1 天,静脉冲入,500 mg/m²;多柔比星(海正辉瑞制药有限公司,生产批号 20180623,规格为 50 mg):第 1 天,静脉冲入,50 mg/m²;氟尿嘧啶(通化茂祥,国药准字 H22023469,规格为 10 mL:0.25 g):第 1、8 天,静脉滴注,600 mg/m²。21 d 为 1 个周期,共化疗 6 个周期。

1.2.2 化疗耐药性检测方法 化疗结束 1 d 时,在超声引导下,患者接受穿刺活检,取 0.5~1.0 mm 的新鲜肿瘤组织,使用组织消化酶进行消化,消化后使用筛网过滤,最后使用湖南迈克实验仪器有限公司的 KC-42B 低速离心机进行离心处理,以 3 000 r/min 的离心速度离心 10 min,离心完毕后取细胞悬液,并将其加入在含有 10% 胎牛血清的 RPMI-1640 培养基中,制备细胞混悬液。在冰浴环境下,制备细胞-胶原蛋白混合液,接种在 24 孔的细胞培养板内。24 h 后,加入血浆药物浓度的环磷酰胺,静置 24 h。试验过程中涉及无药药物的空白组。结果判定标准:采用含药组的细胞数量/空白组数目的百分比评估药物敏感性,若 $< 50\%$ 则判定为化疗敏感, $\geq 50\%$ 则为化疗耐药,分别纳入耐药组和敏感组。

1.2.3 基线资料调查方法 自制基线资料调查问卷,详细询问患者及其家属并记录患者一般情况,内容包括:(1)年龄;(2)肿瘤最大径;(3)TNM 分期:划分为 II B 期、III 期;(4)饮酒史:饮酒时间 > 5 年,每次摄入酒精量 > 10 g;(5)吸烟史:连续或累计吸烟 6 个月或以上;(6)体重指数(BMI):体重正常($BMI < 23.9$ kg/m²)、肥胖或超重($BMI \geq 23.9$ kg/m²);(7)合并高血压:参照指南进行判定^[9];(8)合并糖尿病:参照指南进行判定^[10]。

1.2.4 实验室指标检测方法 全部患者均于化疗前,采集清晨空腹静脉血 10 mL,共分为 5 支试管。

(1) 白细胞计数、中性粒细胞: 使用长沙英泰仪器有限公司的 TD4A 型低速医用离心机, 以 1 500 r/min 的离心速度共离心 5 min, 离心半径 10 cm, 离心完毕后取上清液待检。使用日本 Sysmxe 公司的 XE-2100 全自动血液分析仪检测白细胞计数、中性粒细胞。(2) C-反应蛋白(CRP)、血红蛋白: 经离心机分别进行离心处理, 离心速度均为 3 000 r/min, 离心时间均为 10 min, 离心半径均为 15 cm, 离心完毕后均取上清液待检。使用武汉明德生物科技股份有限公司的试剂盒, 采用化学发光免疫分析法测定 CRP 水平。使用日本希森美康 XS-800i 血细胞分析仪测定血红蛋白水平。(3) 血清糖类抗原(CA)125、CA199: 经离心机进行离心处理, 以 8 000 r/min 的离心速度共离心 6 min, 离心半径 16 cm, 离心完毕后取上清液待检。使用上海酶联生物科技有限公司的试剂盒, 采用酶联免疫吸附试验法测定血清 CA125、CA199 水平。(4) 血清 miR-671-3p、miR-135b: 经离心机进行离心处理, 以 3 000 r/min 的离心速度, 共离心 10 min, 离心半径 15 cm, 离心完毕后取上清液待检。以总 RNA 5 μ L 为模板, 使用美国应用生物系统公司的试剂盒进行逆转录合成互补脱氧核糖核酸(cDNA)。总反应体系为 15 μ L, 反应条件如下: 16 $^{\circ}$ C 30 min, 42 $^{\circ}$ C 30 min, 85 $^{\circ}$ C 5 min。miR-671-3p 的正向引物序列: 5'-TCCGGT-TCTCAGGGC-3'; 反向引物序列: 5'-CAGTGC GTGTCGTGGAGT-3'。内参基因 U6 上游序列: 5'-GCTTCGGCACCATATACTAAAAT -3'; 下游序列: 5'-CGC TTCACGAATTTGAGTGTCAT -3'。miR-135b 的正向引物序列: 5'-GTCTCGAGCAGTGCAGGGTCCGAGG-3'; 反向引物序列: 5'-TAAAGCTTCTGGAT-ACGACCACATA-3'。内参基因 U6 上游序列: 5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3'; 下游序

列: 5'-CGCTTCACGAATTTGAGTGTCAT-3'。以 cRNA 为模板, 进行实时荧光定量 PCR 扩增。扩增条件: 95 $^{\circ}$ C 2 min, 95 $^{\circ}$ C 30 s, 60 $^{\circ}$ C 15 s, 40 个循环。以 U6 为内参照, 采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-671-3p mRNA 相对表达量和 miR-135b mRNA 相对表达量。

1.3 统计学处理 采用 SPSS24.0 软件进行数据处理, 全部计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态检验, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间采用独立样本 *t* 检验; 偏态分布的数据, 以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验; 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验; 老年乳腺癌患者化疗前血清 miR-671-3p 与 miR-135b 之间的相关性分析采用 Spearman 相关性检验; 采用 Logistic 回归分析检验 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量与老年乳腺癌患者化疗耐药性的关系; 绘制受试者工作特征曲线(ROC 曲线), 检验化疗前血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量预测老年乳腺癌患者化疗耐药风险的价值, 以曲线下面积(AUC)评价, $AUC \leq 0.5$: 无预测价值; $0.5 < AUC \leq 0.7$: 预测价值较低; $0.7 < AUC \leq 0.9$: 预测价值中等; $AUC > 0.9$: 预测价值较高。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组患者基线资料对比 耐药组和敏感组的基线资料对比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者实验室指标对比 耐药组的血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量低于敏感组, miR-135b mRNA 相对表达量高于敏感组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 组间其他实验室指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 1 两组患者基线资料对比

项目	耐药组(<i>n</i> =52)	敏感组(<i>n</i> =52)	统计值	<i>P</i>
年龄[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅), 岁]	64.50(62.00, 68.00)	64.50(62.00, 68.00)	<i>U</i> =0.056	0.956
TNM 分期[<i>n</i> (%)]				
II B 期	30(57.69)	33(63.46)	$\chi^2=0.362$	0.547
III 期	22(42.31)	19(36.54)		
BMI[<i>n</i> (%)]				
正常	28(53.85)	30(57.69)	$\chi^2=0.156$	0.693
肥胖或超重	24(46.15)	22(42.31)		
吸烟史[<i>n</i> (%)]				
有	11(21.15)	10(19.23)	$\chi^2=0.060$	0.807
无	41(78.85)	42(80.77)		
饮酒史[<i>n</i> (%)]				
有	8(15.38)	11(21.15)	$\chi^2=0.580$	0.447
无	44(84.62)	41(78.85)		

续表 1 两组患者基线资料对比

项目	耐药组 (n=52)	敏感组 (n=52)	统计值	P
合并糖尿病[n(%)]				
有	23(44.23)	20(38.46)	$\chi^2=0.357$	0.550
无	29(55.77)	32(61.54)		
合并高血压[n(%)]				
有	25(48.08)	24(46.15)	$\chi^2=0.039$	0.844
无	27(51.92)	28(53.85)		
肿瘤最大径($\bar{x}\pm s$, cm)	2.51±0.37	2.53±0.39	$t=0.268$	0.789

表 2 两组患者实验室指标对比[M(P₂₅, P₇₅)]

因素	耐药组 (n=52)	敏感组 (n=52)	U	P
白细胞计数($\times 10^9/L$)	2.56(2.35, 2.74)	2.57(2.37, 2.76)	0.524	0.601
中性粒细胞(%)	11.16(9.44, 12.24)	11.05(9.72, 13.03)	0.465	0.642
CRP(mg/L)	6.18(5.45, 7.29)	6.44(5.37, 7.58)	1.082	0.279
血红蛋白(g/dL)	41.22(39.47, 45.03)	43.04(40.12, 45.09)	0.842	0.400
CA125(IU/mL)	120.70(114.63, 127.02)	119.38(113.05, 127.10)	0.046	0.964
CA199(IU/mL)	71.06(68.02, 75.97)	73.11(68.47, 76.68)	0.764	0.445
miR-671-3p mRNA 相对表达量	0.99(0.92, 1.04)	1.05(0.96, 1.15)	3.922	<0.001
miR-135b mRNA 相对表达量	2.70(2.47, 2.87)	2.41(2.18, 2.66)	5.085	<0.001

2.3 老年乳腺癌患者血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量与 miR-135b mRNA 相对表达量的相关性
Spearman 相关分析显示,老年乳腺癌患者血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量与 miR-135b mRNA 相对表达量呈负相关($r=-0.359, P<0.001$)。相关性散点图见图 1。

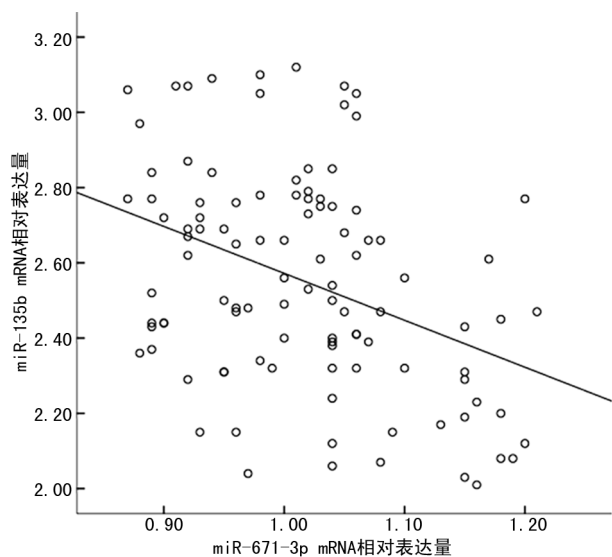


图 1 老年乳腺癌患者血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量与 miR-135b mRNA 相对表达量的相关性散点图

2.4 血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量与老年乳腺癌患者化疗耐药性关系的回归分析 将基线资料与实验室指标分析

结果得到有意义的变量(均为连续变量)作为自变量,将老年乳腺癌患者化疗耐药性情况作为因变量(1=耐药,0=敏感),经二元回归分析后,将 P 值放宽至 < 0.2,将符合条件的因素同时纳入作为自变量,经多元 Logistic 回归分析结果显示,老年乳腺癌患者化疗前 1 d 时的血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量与患者化疗耐药性有关,血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量高表达是老年乳腺癌患者化疗耐药性的保护因素($OR<1, P<0.05$); miR-135b mRNA 相对表达量高表达是老年乳腺癌患者化疗耐药性的危险因素($OR>1, P<0.05$)。见表 3。

2.5 血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量预测老年乳腺癌患者化疗耐药性风险的效能分析 将患者化疗前血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量作为检验变量,老年乳腺癌患者化疗耐药情况作为状态变量(1=耐药,0=敏感),绘制 ROC 曲线(见图 2),结果显示,老年乳腺癌患者化疗前血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量预测化疗耐药性风险的 AUC 均 > 0.70,预测价值较理想,且以患者化疗前血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量 cut-off 值取 1.035、2.420 时,联合预测的价值最好。相关参数见表 4。

表 3 血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量与老年乳腺癌患者化疗耐药性关系的回归分析

变量	B	标准误	Wald	P	OR	95%CI
常量	-2.079	4.265	0.238	0.626	-	-
miR-671-3p mRNA 相对表达量	-8.401	3.146	7.131	0.008	0.000	0.000~0.107
miR-135b mRNA 相对表达量	4.140	1.050	15.545	<0.001	62.821	8.021~492.002

注：-表示无数据。

表 4 血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量预测老年乳腺癌患者化疗耐药性风险的效能分析结果

指标	AUC	AUC 的 95%CI	标准误	P	cut-off 值	特异度	灵敏度	约登指数
miR-671-3p mRNA 相对表达量	0.723	0.624~0.821	0.050	<0.001	1.035	0.596	0.712	0.308
miR-135b mRNA 相对表达量	0.789	0.705~0.873	0.043	<0.001	2.420	0.635	0.808	0.443
联合检测	0.813	0.740~0.893	0.040	<0.001	-	0.673	0.865	0.538

注：-表示无数据。

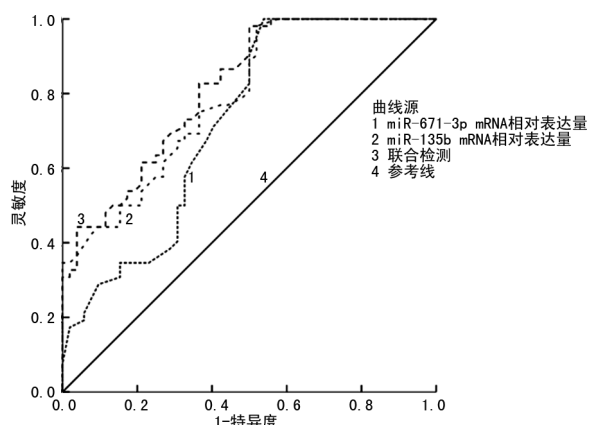


图 2 血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量预测老年乳腺癌患者化疗耐药性风险的 ROC 曲线图

3 讨论

化疗已被证实是乳腺癌的重要治疗方法,但部分患者化疗后存在耐药性,化疗效果欠佳,肿瘤组织未见缩小,甚至仍有所增长,病情有所加重,且老年患者机体衰退,一旦发生化疗耐药性,预后风险进一步升高^[11]。因此,为预防老年乳腺癌患者产生化疗耐药性,需早期预测患者化疗耐药性发生风险,并给出针对性建议。

研究指出,细胞凋亡与化疗耐药性密切相关,凋亡因子的异常表达可降低化疗药物对肿瘤细胞的促凋亡作用,从而提高化疗耐药风险^[12]。miRNA 已被研究证实可调节肿瘤细胞信号转导通路,参与肿瘤细胞凋亡、浸润转移等过程^[13]。作为 miRNA 的一种,miR-671-3p 能诱导肿瘤细胞发生侵袭迁移、增殖等细胞学行为^[14]。miR-135b 基因位于第一号染色体,在多种癌症疾病发生、发展中发挥重要作用,研究指出,miR-135b 可通过激活 Hippo 通路,增强癌细胞的侵袭和转移能力^[15]。同时,miR-135b 表达上调可刺激雌激素受体 α、雄激素受体和缺氧诱导因子 1α,从而

促进三阴性乳腺癌细胞的增殖、生长^[16]。结合上述血清 miR-671-3p、miR-135b 与肿瘤细胞的增殖、生长的关系,推测二者可能参与了老年乳腺癌化疗耐药的发生及发展。本研究经对比化疗耐药与敏感的老年乳腺癌患者的血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量,结果显示,耐药组的血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量低于敏感组,miR-135b mRNA 相对表达量高于敏感组,初步推测血清 miR-671-3p、miR-135b 可能与老年乳腺癌患者的化疗耐药性有关。进一步作回归分析结果显示,血清 miR-671-3p、miR-135b 与老年乳腺癌患者的化疗耐药性有关,血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量低、miR-135b mRNA 相对表达量高可能是老年乳腺癌患者化疗耐药性的风险因子,证实上述猜测。分析可能的原因如下:血清 miR-671-3p 的直接靶基因为 DEPTOR 蛋白,当其过表达时,可抑制 DEPTOR 蛋白发挥作用,从而影响下游基因的表达,继而抑制乳腺癌细胞的侵袭、迁移等能力,降低化疗耐药性发生风险^[17]。miR-135b 可靶向抑制肿瘤抑制基因(APC 基因),促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭及迁移,提高化疗耐药性发生风险^[18]。最后,本研究绘制 ROC 曲线分析血清 miR-671-3p、miR-135b 预测老年乳腺癌患者化疗耐药性的价值,结果显示,患者化疗前 1 d 时的血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量预测老年乳腺癌患者化疗耐药性风险的 AUC 均>0.70,预测价值较理想,且以患者化疗前血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量 cut-off 值取 1.035、2.420 时,联合预测的价值最好。表明血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量不仅可能是老年乳腺癌患者化疗耐药性的风险因子,也可作为老年乳腺癌患者化疗耐药性的预测标志物。上述结果也表明,早期可动态检测老年乳腺癌患者的血清 miR-671-3p

mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量,若发现二者异常变化,建议可以提前为患者实施中西医结合治疗、免疫治疗等干预,以改善血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量、miR-135b mRNA 相对表达量,可能对降低老年乳腺癌患者化疗耐药性风险有一定价值。此外,本研究还对患者血清 miR-671-3p 与血清 miR-135b 进行相关性分析,结果显示,老年乳腺癌患者血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量与 miR-135b mRNA 相对表达量呈负相关,提示老年乳腺癌患者血清 miR-671-3p mRNA 相对表达量与血清 miR-135b mRNA 相对表达量之间可能存在一定联系,二者可能相互影响、相互作用,共同参与了老年乳腺癌患者化疗耐药性的发生,但尚不能根据此次研究结果推断上述指标之间在疾病中相互影响,加之目前关于二者的关系研究甚少,具体关系及机制还需要在未来进一步开展更多的研究加以明确。

综上所述,老年乳腺癌患者化疗耐药性可能与血清 miR-671-3p、miR-135b 表达异常有关,临床可考虑通过早期监测老年乳腺癌患者的血清 miR-671-3p、miR-135b 表达,预测化疗耐药性风险并指导干预,可能对降低化疗耐药性、促进良性预后具有积极意义。

参考文献

- [1] YANG H, GENG Y H, WANG P, et al. Extracellular ATP promotes breast cancer invasion and chemoresistance via SOX9 signaling[J]. *Oncogene*, 2020, 39(35): 5795-5810.
- [2] 胡晓鹏,张哲,晏昱婧,等. CAFs 外泌体通过上调 ABCB5 诱导乳腺癌细胞化疗耐药[J]. *现代生物医学进展*, 2018, 18(19):3637-3641.
- [3] ZHAO T C, CHEN Y H, SHENG S H, et al. Upregulating microRNA-498 inhibits gastric cancer proliferation invasion and chemoresistance through inverse interaction of Bmi1[J]. *Cancer Gene Ther*, 2019, 26(11/12): 366-373.
- [4] 朱蓓,秦锡虎. miR-27a 在乳腺癌耐药中的相关研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(7): 67-71.
- [5] XIONG D D, CHEN H, HE R Q, et al. MicroRNA-671-3p inhibits the development of breast cancer: a study based on in vitro experiments, in-house quantitative polymerase chain reaction and bioinformatics analysis[J]. *Int J Oncol*, 2018, 52(6): 1801-1814.
- [6] LV Z D, XIN H N, YANG Z C, et al. miR-135b promotes proliferation and metastasis by targeting APC in triple-negative breast cancer[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 10819-10826.
- [7] 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(2017 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2017, 27(9):20-84.
- [8] WITTEKIND C. Amendments in the new 7th edition of the TNM classification of malignant tumours[J]. *Pathologie*, 2010, 31(5): 331-332.
- [9] 《中国高血压基层管理指南》修订委员会. 中国高血压基层管理指南(2014 年修订版)[J]. *中华高血压杂志*, 2015, 23(1):24-43.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. *中国实用内科杂志*, 2018, 38(4): 292-344.
- [11] 高洁,李晨曦,赵辉,等. miR-19a-3p 通过靶向 PIK3CB 参与调控雌激素受体阳性乳腺癌化疗耐药的相关研究[J]. *生物技术通讯*, 2018, 29(5):587-592.
- [12] WANG T Y, FAHRMANN J F, LEE H, et al. JAK/STAT3-regulated fatty acid β -oxidation is critical for breast cancer stem cell self-renewal and chemoresistance[J]. *Cell Metab*, 2018, 27(1): 136-150.
- [13] LEE J W, GUAN W, HAN S, et al. MicroRNA-708-3p mediates metastasis and chemoresistance through inhibition of epithelial-to-mesenchymal transition in breast cancer[J]. *Cancer Sci*, 2018, 109(5): 1404-1413.
- [14] MCDONALD A C, VIRA M, SHEN J, et al. Circulating microRNAs in plasma as potential biomarkers for the early detection of prostate cancer[J]. *Prostate*, 2018, 78(6):411-418.
- [15] XUE Y B, NI T T, JIANG Y, et al. Long noncoding RNA GAS5 inhibits tumorigenesis and enhances radiosensitivity by suppressing mir-135b expression in non-small cell lung cancer[J]. *Oncol Res*, 2017, 25(8): 1305-1316.
- [16] NAOREM L D, MUTHAIYAN M, VENKATESAN A. Identification of dysregulated miRNAs in triple negative breast cancer: a meta-analysis approach[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(7): 11768-11779.
- [17] ZHU Q, ZHANG X, ZAI H Y, et al. circSLC8A1 sponges miR-671 to regulate breast cancer tumorigenesis via PTEN/PI3k/Akt pathway[J]. *Genomics*, 2021, 113(1): 398-410.
- [18] LIU B, LIU Y F, ZHAO L F, et al. Upregulation of microRNA-135b and microRNA-182 promotes chemoresistance of colorectal cancer by targeting ST6GALNAC2 via PI3K/AKT pathway[J]. *Mol Carcinog*, 2017, 56(12): 2669-2680.

(收稿日期:2021-07-07 修回日期:2022-07-02)