

【DOI】 10.3969 / j.issn.1671-6450.2025.08.014

论著 · 临床

miR-101-3p 联合 PSPC1 检测在乳腺癌病情及预后评估中的临床价值

杨松, 张静雅, 候悦, 张万里

基金项目: 湖北省自然科学基金资助项目(2020HBA214)

作者单位: 433200 湖北省洪湖市人民医院甲乳外科(杨松、候悦), 肿瘤内科(张静雅); 430022 武汉, 华中科技大学同济医学院附属协和医院消化肿瘤外科(张万里)

通信作者: 张万里, E-mail: drzhangwanli@hust.edu.cn



【摘要】目的 研究 miR-101-3p 联合 paraspeckle 组件 1 (SPC1) 检测在乳腺癌病情及预后评估中的临床价值。方法 选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月洪湖市人民医院甲乳外科收治的乳腺癌患者 107 例(BRC 组)和乳腺良性疾病患者 71 例(CON 组)为研究对象。采用实时荧光定量聚合酶链式反应检测乳腺组织 miR-101-3p、PSPC1 表达; Pearson 法分析乳腺癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达与临床/病理特征的相关性; 受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-101-3p 联合 PSPC1 对乳腺癌患者预后不良的预测效能; 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者预后不良的影响因素; Kaplan-Meier 曲线分析 miR-101-3p、PSPC1 表达与乳腺癌患者生存期的关系。结果 BRC 组癌组织 miR-101-3p、PSPC1 表达低于/高于 BRC 组癌旁组织和 CON 组($F/P=158.778/<0.001, 467.306/<0.001$); 循环肿瘤细胞阳性、病理分级 3 级、原发灶 T 分期 T3~4、淋巴结 N 分期 N2~3、远处转移 M 分期 M1、TNM 分期 III~IV 期的乳腺癌患者癌组织中 miR-101-3p 表达降低、PSPC1 表达升高(miR-101-3p: $t/P=7.067/<0.001, 5.975/<0.001, 7.502/<0.001, 5.897/<0.001, 4.546/<0.001, 6.277/<0.001$; PSPC1: $t/P=5.178/<0.001, 5.687/<0.001, 6.114/<0.001, 4.505/<0.001, 3.655/<0.001, 5.156/<0.001$); BRC 组 miR-101-3p 表达与循环肿瘤细胞、病理分级、原发灶 T 分期、淋巴结 N 分期、远处转移 M 分期、TNM 分期均呈负相关($r/P=-0.711/0.029, -0.629/0.031, -0.616/0.007, -0.673/0.032, -0.644/0.018, -0.701/0.024$), PSPC1 表达与循环肿瘤细胞、病理分级、原发灶 T 分期、淋巴结 N 分期、远处转移 M 分期、TNM 分期均呈正相关($r/P=0.688/0.014, 0.645/0.009, 0.638/0.022, 0.627/0.038, 0.652/0.041, 0.676/0.009$); miR-101-3p、PSPC1 及二者联合预测乳腺癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.629、0.607、0.872, 二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=7.174/0.001, 6.048/0.005$); 循环肿瘤细胞阳性、病理分级 3 级、原发灶 T 分期 T3~4、淋巴结 N 分期 N2~3、远处转移 M 分期 M1、TNM 分期 III~IV 期、miR-101-3p ≤ 0.73 、PSPC1 ≥ 0.89 为乳腺癌预后不良的独立危险因素[OR(95%CI)=2.457(1.131~3.783)、1.726(1.098~2.354)、2.077(1.124~3.030)、2.487(1.133~3.841)、2.784(1.251~4.317)、2.370(1.186~3.554)、3.808(1.211~6.404)、3.370(1.156~5.585)]; miR-101-3p ≤ 0.73 且 PSPC1 ≥ 0.89 乳腺癌患者中位生存期显著低于 miR-101-3p >0.73 或 PSPC1 <0.89 患者(Log rank $\chi^2=11.952, P<0.001$)。结论 乳腺癌 miR-101-3p、PSPC1 表达与病情、预后及生存期直接相关, 在乳腺癌病情及预后评估中具有一定临床价值, 两者联合时可协同提高在乳腺癌中的临床价值。

【关键词】 乳腺癌; miR-101-3p; paraspeckle 组件 1; 临床价值

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

Clinical value of miR-101-3p combined with PSPC1 detection in breast cancer disease and prognosis assessment

Yang Song*, Zhang Jingya, Hou Yue, Zhang Wanli.* Department of Thyroid and Breast Surgery, Honghu People's Hospital, Hubei, Honghu 433200, China

Funding program: Natural Science Foundation of Hubei Province (2020HBA214)

Corresponding author: Zhang Wanli, E-mail: drzhangwanli@hust.edu.cn

【Abstract】 Objective To study the clinical value of miR-101-3p combined with PSPC1 detection in breast cancer condition and prognosis evaluation. Methods The research subjects were 107 breast cancer patients (BRC group) and 71 patients with benign breast diseases (CON group) treated in the Department of Thyroid and Breast Surgery of Honghu People's Hospital from January 2019 to January 2022. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction was used to detect the expression of miR-101-3p and PSPC1; Pearson correlation was used for correlation analysis; receiver operating characteris-

tic (ROC) curve was used to analyze the sensitivity and specificity of miR-101-3p combined with PSPC1 in predicting poor prognosis of breast cancer; multivariate Logistic regression was used to analyze the risk factors for poor prognosis of breast cancer; Kaplan-Meier curve was used to analyze the relationship between miR-101-3p, PSPC1 expression and survival of breast cancer. **Results** The expression of miR-101-3p and PSPC1 in cancer tissues of BRC group was lower/higher than that in adjacent tissues of BRC group and CON group ($F/P=158.778/<0.001$, $467.306/<0.001$). The expression of miR-101-3p was low in patients with positive circulating tumor cells, pathological grade 3, primary lesion T stage T3-T4, lymph node N stage N2-N3, distant metastasis M stage M1 and stage III-IV. In patients with negative circulating tumor cells, pathological grade 1-2, primary lesion T stage T1-T2, lymph node N stage N0-N1, distant metastasis M stage M0 and stage I-II ($t/P=7.067/<0.001$, $5.975/<0.001$, $7.502/<0.001$, $5.897/<0.001$, $4.546/<0.001$, $6.277/<0.001$), PSC1 The expression was higher than that in patients with negative circulating tumor cells, pathological grade 1-2, primary lesion T stage T1-T2, lymph node N stage N0-N1, distant metastasis M stage M0 and stage I-II ($t/P=5.178/<0.001$, $5.687/<0.001$, $6.114/<0.001$, $4.505/<0.001$, $3.655/<0.001$, $5.156/<0.001$); BR The expression of miR-101-3p in group C was negatively correlated with circulating tumor cells, pathological grade, primary lesion T stage, lymph node N stage, distant metastasis M stage, and TNM stage ($r/P=-0.711/0.029$, $-0.629/0.031$, $-0.616/0.007$, $-0.673/0.032$, $-0.644/0.018$, $-0.701/0.024$), and PSC1 expression was negatively correlated with the expression of miR-101-3p in group C ($r/P=-0.711/0.029$, $-0.629/0.031$, $-0.616/0.007$, $-0.673/0.032$, $-0.644/0.018$, $-0.701/0.024$). The expression of miR-101-3p, PSC1 and their combination were positively correlated with circulating tumor cells, pathological grade, primary lesion T stage, lymph node N stage, distant metastasis M stage and TNM stage ($r/P=0.688/0.014$, $0.645/0.009$, $0.638/0.022$, $0.627/0.038$, $0.652/0.041$ and $0.676/0.009$). The AUCs for poor prognosis in patients with adenocarcinoma were 0.629, 0.607, and 0.872, respectively. The combined prediction of miR-101-3p and PSC1 was superior to that of each alone ($Z/P=7.174/0.001$, $6.048/0.005$). Positive circulating tumor cells, pathological grade 3, primary lesion T stage T3-T4, lymph node N stage N2-N3, distant metastasis M stage M1, TNM stage III-IV, miR-101-3p ≤ 0.73 , PSC1 ≥ 0.89 were independent risk factors for poor prognosis of breast cancer [$OR(95\% CI)=1.525(1.035-2.015)$, $2.457(1.131-3.783)$, $1.726(1.098-2.354)$, $2.077(1.124-3.030)$, $2.487(1.133-3.841)$], the median survival time of patients with miR-101-3p ≤ 0.73 and PSC1 ≥ 0.89 breast cancer was significantly lower than that of patients with miR-101-3p >0.73 or PSC1 <0.89 (Log rank $\chi^2=11.952$, $P<0.001$). **Conclusion** The expression of miR-101-3p and PSC1 in breast cancer is directly related to the disease, prognosis and survival, and has a certain clinical value in the evaluation of breast cancer disease and prognosis. The combination of the two can synergistically improve the clinical value in breast cancer.

【Key words】 Breast cancer; Micro RNA101-3p; PSC1; Clinical value

乳腺癌发病率高且患病人口基数大,显著增加家庭及国家医疗负担,尽管手术、靶向及内分泌等综合治疗在乳腺癌中的应用极其广泛,但其疗效仍亟待提高,改善乳腺癌诊疗现状及提高其疗效任重道远^[1]。miRNA 等基因检测可为乳腺癌诊疗方案制订、疗效评估及靶向免疫治疗提供精准的基因证据^[2]。miR-101-3p 在肿瘤细胞迁移侵袭、诱导化疗药物耐药及免疫逃避等方面扮演关键角色,其表达下调与恶性预后不良密切相关^[3]。paraspeckle 组件 1 (paraspeckle component 1, PSC1) 为新近发现的具有促癌功能的基因,可通过促进转化生长因子- β_1 (transforming growth factor- β_1 , TGF- β_1) 基因功能而上调肿瘤细胞增殖、侵袭及转移潜能^[4]。本研究分析乳腺癌 miR-101-3p、PSC1 表达与患者病情、预后及生存期的关系,旨在提高乳腺癌临床诊疗水平,报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选取 2019 年 1 月—2022 年 1 月洪湖

市人民医院甲乳外科收治的乳腺癌患者 107 例 (BRC 组) 和乳腺良性疾病患者 71 例 (CON 组) 为研究对象。2 组一般临床资料比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 具有可比性, 见表 1。本研究经洪湖市人民医院医学伦理委员会审核批准 (批号 045), 患者或家属知情同意并签署知情同意书。

表 1 CON 组与 BRC 组临床资料比较

Tab. 1 Comparison of clinical data between CON group and BRC group

项 目	CON 组 ($n=71$)	BRC 组 ($n=107$)	t/χ^2 值	P 值
年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	52.96 $\pm$ 8.07	53.65 $\pm$ 8.33	0.548	0.595
BMI ($\bar{x}\pm s$, kg/m ²)	21.46 $\pm$ 2.57	21.49 $\pm$ 2.61	0.076	0.941
绝经 [例 (%)]	9 (12.68)	12 (11.21)	0.088	0.767
家族史 [例 (%)]	55 (77.46)	81 (75.70)	0.767	0.786
代谢综合征 [例 (%)]	14 (19.72)	15 (14.02)	1.186	0.276
ECOG 评分 ($\bar{x}\pm s$, 分)	1.49 $\pm$ 0.52	1.51 $\pm$ 0.55	0.243	0.808
病灶部位	左侧	50 (46.73)	0.113	0.737
[例 (%)]	右侧	36 (50.71)	57 (53.27)	

1.2 BRC 组选择标准 (1)纳入标准:①经病理组织学确诊,诊断标准参考《中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020 版)》^[5];②临床病理资料完整,有明确的影像学检查或病理 TNM 分期;③随访无脱访,均随访至研究终点或死亡;④ECOG 评分 0~2 分。(2)排除标准:合并其他良恶性肿瘤、乳腺转移癌、神经精神疾病、复发乳腺癌等。

1.3 观测指标与方法

1.3.1 miR-101-3p、PSPC1 检测:取 BRC 组患者癌组织及癌旁组织(距离癌组织≥1 cm),取 CON 组患者乳腺活检病理组织。提取组织总 RNA,逆转录成 cDNA 后采用实时荧光定量聚合酶链反应检测基因表达水平。检测仪器购自美国 ABI 公司(型号:ABI7900HT),实时荧光定量聚合酶链反应试剂盒购自湖北金开瑞生物公司(货号:JKR-045)。引物序列见表 2,扩增循环条件设置为:50℃ 2 min,预浸泡,95℃ 10 min,95℃ 变性 15 s,61℃ 退火 1 min,95℃ 15 s,60℃ 15 s,95℃ 15 s。以 GAPDH、U6 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 miR-101-3p、PSPC1 相对表达量。

表 2 各项指标 PCR 检查引物序列

Tab.2 Primer sequence

基因	上游引物	下游引物
miR-101-3p	5'-CAGTTATCACAGTGC-TGA-3'	5'-GAACATGTCTGCGTA-TCTC-3'
PSPC1	5'-CTTGCCAGAGAAGCT-GATGCAG-3'	5'-CAAGAGCCTTCCATC-GAGATGC-3'
GAPDH	5'-GTCTCTCTGACTTC-AACAGCG-3'	5'-ACCACCTGTGCTG-TAGCCAA-3'
U6	5'-GGGCAGGAAGAGGGC-CTAT-3'	5'-AGCTCGTTTAGTGAA-CCGTCAGATC-3'

1.3.2 循环肿瘤细胞检测:采用文献[6]研究方法检测循环肿瘤细胞,固定染色的细胞在 Analyzer 系统中进行荧光分析扫描,其中 DAPI(+)、CK(+)、CD45(-)细胞定义为循环肿瘤细胞。

1.3.3 随访及评估预后:BRC 组患者每 6 个月随访 1 次,包括乳腺超声、胸部 CT 或 MR。随访至 2024 年 12 月,随访过程中出现乳腺癌肿瘤进展、相关严重并发症(乳腺胸腔瘘、恶病质)为预后不良。

1.4 统计学方法 采用 Medcalc 6.0 及 R 语言统计模块行数据处理及统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验或单因素方差分析;计数资料以频数/构成比(%)表示,比较采用 χ^2 检验;Pearson 法分析乳腺癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达与临

床/病理特征的相关性;受试者工作特征(ROC)曲线分析 miR-101-3p 联合 PSPC1 对乳腺癌患者预后不良的预测效能;多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者预后不良的影响因素;Kaplan-Meier 曲线分析 miR-101-3p、PSPC1 表达与乳腺癌患者生存期的关系。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组 miR-101-3p、PSPC1 表达比较 BRC 组癌组织 miR-101-3p 表达低于 BRC 组癌旁组织和 CON 组乳腺组织,PSPC1 表达高于 BRC 组癌旁组织和 CON 组乳腺组织($P<0.01$)。BRC 组癌旁组织和 CON 组乳腺组织 miR-101-3p、PSPC1 表达差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 3 CON 组与 BRC 组 miR-101-3p、PSPC1 表达比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab.3 Comparison of miR-101-3p and PSPC1 expression between CON group and BRC group

组 织	例数	miR-101-3p	PSPC1
CON 组乳腺组织	71	1.15±0.24	0.53±0.09
BRC 组癌旁组织	107	1.17±0.21	0.54±0.08
BRC 组癌组织	107	0.73±0.15	0.89±0.11
F 值		158.778	467.306
P 值		<0.001	<0.001

2.2 乳腺癌患者癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达在不同临床/理特征中的差异 循环肿瘤细胞阳性、病理分级 3 级、原发灶 T 分期 T3~4、淋巴结 N 分期 N2~3、远处转移 M 分期 M1、TNM 分期Ⅲ~Ⅳ期的乳腺癌患者癌组织中 miR-101-3p 表达降低、PSPC1 表达升高($P<0.01$),见表 4。

2.3 乳腺癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达与临床/病理特征的相关性 乳腺癌组织中 miR-101-3p 表达与循环肿瘤细胞、病理分级、原发灶 T 分期、淋巴结 N 分期、远处转移 M 分期、TNM 分期均呈负相关($P<0.05$),PSPC1 表达与循环肿瘤细胞、病理分级、原发灶 T 分期、淋巴结 N 分期、远处转移 M 分期、TNM 分期均呈正相关($P<0.05$),见表 5。

2.4 癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达对乳腺癌患者预后不良的预测效能 绘制 miR-101-3p、PSPC1 表达对乳腺癌患者预后评估的 ROC 曲线,并计算曲线下面积(AUC),结果显示癌组织 miR-101-3p、PSPC1 及二者联合预测乳腺癌患者预后不良的 AUC 分别为 0.629、0.607、0.872,二者联合优于各自单独预测效能($Z/P=7.174/0.001$ 、6.048/0.005),见表 6、图 1。

表 4 乳腺癌患者癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达在不同临床/病理特征中差异比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab.4 Comparison of miR-101-3p and PSPC1 expressions in different clinical/pathological characteristics of breast cancer patients

项 目	例数	miR-101-3p	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	PSPC1	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
年龄	≥55 岁	43	0.71±0.13	1.023	0.309	0.88±0.12	1.207
	<55 岁	64	0.74±0.16			0.91±0.13	0.230
病灶部位	左乳	50	0.75±0.14	1.194	0.235	0.87±0.13	1.655
	右乳	57	0.72±0.12			0.91±0.12	0.101
循环肿瘤细胞	阴性	70	0.79±0.11	7.067	<0.001	0.82±0.12	5.178
	阳性	37	0.65±0.12			0.95±0.13	<0.001
病理分级	1~2 级	70	0.79±0.13	5.975	<0.001	0.78±0.11	5.687
	3 级	37	0.64±0.11			0.92±0.14	<0.001
原发灶 T 分期	T1~2	62	0.78±0.13	7.502	<0.001	0.81±0.09	6.114
	T3~4	45	0.63±0.09			0.94±0.13	<0.001
淋巴结 N 分期	N0~1	70	0.79±0.14	5.897	<0.001	0.84±0.12	4.505
	N2~3	37	0.63±0.12			0.96±0.15	<0.001
远处转移 M 分期	M0	96	0.82±0.14	4.546	<0.001	0.82±0.09	3.655
	M1	11	0.62±0.12			0.93±0.13	<0.001
TNM 分期	I~II 期	62	0.80±0.13	6.277	<0.001	0.81±0.12	5.156
	III~IV 期	45	0.65±0.11			0.94±0.14	<0.001

表 5 乳腺癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达与临床/病理特征的相关性

Tab.5 Correlation between miR-101-3p, PSPC1 expression and clinical/pathological characteristics in breast cancer tissue

项 目	miR-101-3p		PSPC1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
循环肿瘤细胞	-0.711	0.029	0.688	0.014
病理分级	-0.629	0.031	0.645	0.009
原发灶 T 分期	-0.616	0.007	0.638	0.022
淋巴结 N 分期	-0.673	0.032	0.627	0.038
远处转移 M 分期	-0.644	0.018	0.652	0.041
TNM 分期	-0.701	0.024	0.676	0.009

表 6 癌组织中 miR-101-3p、PSPC1 表达对乳腺癌患者预后不良的预测效能

Tab.6 Predictive efficacy of miR-101-3p and PSPC1 expression in cancer tissue for poor prognosis of breast cancer patients

指标	最佳截断值	AUC	95%CI	敏感度	特异度	Youden 指数
miR-101-3p	0.68	0.629	0.453~0.805	0.641	0.607	0.248
PSPC1	0.94	0.607	0.428~0.912	0.611	0.629	0.240
二者联合		0.872	0.757~0.987	0.849	0.863	0.712

2.5 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者预后不良的影响因素 以乳腺癌患者预后不良为因变量(赋值:是“1”;否为“0”),以上述结果中 $P<0.05$ 项目为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示:循环肿瘤细胞阳性、病理 3 级、原发灶 T 分期 T3~4、淋巴结 N 分期 N2~3、远处转移 M 分期 M1、TNM 分期 III~IV 期、miR-101-3p ≤ 0.73 、PSPC1 ≥ 0.89 是乳腺癌患者预后不良的独立危险因素($P<0.01$),见表 7。

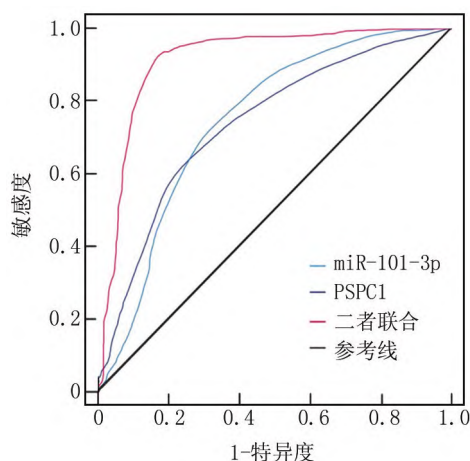


图 1 miR-101-3p 联合 PSPC1 预测乳腺癌患者预后不良的 ROC 曲线

Fig.1 ROC curve of miR-101-3p combined with PSPC1 to predict poor prognosis of breast cancer patients

2.6 miR-101-3p、PSPC1 表达与乳腺癌患者生存期的关系 107 例乳腺癌患者随访终点时存活 86 例,死亡 21 例。miR-101-3p ≤ 0.73 且 PSPC1 ≥ 0.89 乳腺癌患者中位生存期为 35.38 月(95%CI=32.14~38.62),低于 miR-101-3p >0.73 或 PSPC1 <0.89 乳腺癌患者中位生存期的 41.02 月(95%CI=36.46~45.58)(Log Rank $\chi^2=11.952, P<0.001$),见图 2。

3 讨论

miRNA 在乳腺癌发病机制中的作用及潜在应用为当前的研究热点及重点,越来越多的研究证实 miRNA 可能较传统的基因突变在乳腺癌中的作用更

表 7 多因素 Logistic 回归分析乳腺癌患者预后不良的影响因素

Tab.7 Factors influencing poor prognosis of breast cancer patients by multivariate Logistic regression analysis

自变量	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95%CI
循环肿瘤细胞阳性	0.899	0.101	15.101	<0.001	2.457	1.131~3.783
病理 3 级	0.546	0.075	12.877	<0.001	1.726	1.098~2.354
原发灶 T 分期 T3~4	0.731	0.082	14.029	<0.001	2.077	1.124~3.030
淋巴结 N 分期 N2~3	0.911	0.107	16.132	<0.001	2.487	1.133~3.841
远处转移 M 分期 M1	1.024	0.095	14.028	<0.001	2.784	1.251~4.317
TNM 分期 III~IV 期	0.863	0.084	14.596	<0.001	2.370	1.186~3.554
miR-101-3p ≤ 0.73	1.337	0.131	15.377	<0.001	3.808	1.211~6.404
PSPC1 ≥ 0.89	1.215	0.116	14.932	<0.001	3.370	1.156~5.585

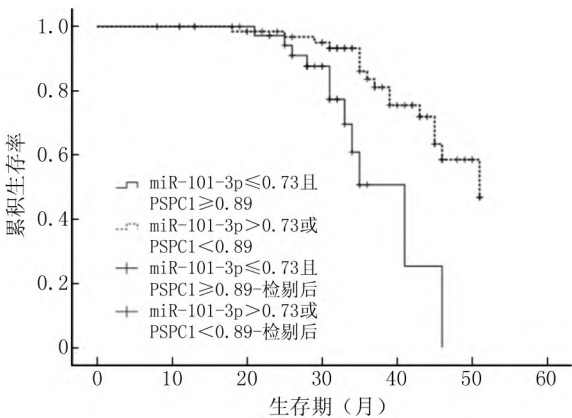


图 2 Kaplan-Meier 曲线分析 miR-101-3p、PSPC1 表达与乳腺癌患者生存期的关系

Fig.2 Kaplan-Meier curve analysis of the relationship between miR-101-3p, PSPC1 expression and survival of breast cancer patients

广,miRNA 可介导靶基因表达调控乳腺癌发生、发展及转归,为乳腺癌病情及预后的高敏感度标志物^[7-8]。miR-101-3p 可通过靶向 TGF- β 等基因抑制非小细胞肺癌细胞恶性行为并促进其凋亡^[9],越来越多的研究发现 miR-101-3p 在肿瘤微环境改变、微血管生成及化疗敏感性中具有决定性作用^[10]。新近研究证实 miR-101-3p 与乳腺癌发病机制存在关联,在乳腺癌获得性耐药中扮演关键角色^[11]。Shao 等^[12]体外实验发现 LncRNA MALAT1 通过介导 miR-101-3p 调控 mTOR/PKM2 信号通路传递来促进乳腺癌进展。赵妍等^[13]研究证实 miR-101-3p 通过靶向下调 GALNT1 基因逆转乳腺癌细胞对多西他赛的耐药性。宋雅琪等^[14]研究发现乳腺癌患者血清及细胞中 miR-101 表达显著下调,增高 miR-101 表达可抑制乳腺癌细胞增殖并促进其凋亡,认为 miR-101 在乳腺癌中具有类抑癌基因功能。目前 miR-101-3p 在乳腺癌中的临床价值尚未明确,本研究发现乳腺癌组织 miR-101-3p 表达

显著上调,与 TNM 分期、预后及生存期等显著相关,证实 miR-101-3p 为乳腺癌病情及预后评估潜在的标志物。

PSPC1 为新近发现的具有促癌作用的癌基因,其具体功能及靶基因交互作用研究极少,目前的研究证实 PSPC1 基因可能与肿瘤细胞恶性生物学行为、肿瘤免疫逃避耐受及化疗药物耐药等密切相关,PSPC1 高表达为肿瘤预后不良的危险因素,为恶性肿瘤诊疗策略制定、方案调整等潜在的基因水平标志物^[15-16]。Lemster 等^[15]检测前列腺癌组织 PSPC1 表达,发现 PSPC1 表达显著降低且与前列腺癌预后不良呈正相关。Takeiwa 等^[17]采用 siRNA 技术沉默 PSPC1 表达后可抑制雌激素受体阳性乳腺癌细胞的增殖,其机制可能与调控 ESR1 及 SCFD2 基因表达有关。格日丽等^[4]体外细胞实验中发现 PSPC1 可通过 TGF- β /Smad3 信号通路调控乳腺癌细胞对他莫昔芬的耐药性。目前 PSPC1 基因的功能及靶信号通路研究极少,深入研究 PSPC1 基因可能在肿瘤治疗中具有一定价值。本研究中,乳腺癌组织 PSPC1 表达显著增高,且为乳腺癌预后不良的独立危险因素,表明 PSPC1 可为乳腺癌病情及预后评估提供基因水平的客观证据。

循环肿瘤细胞通过上皮间质转化等多种机制脱离原发灶而进入血液循环,对机体免疫细胞产生耐受并向远处侵袭转移至远处器官,为恶性肿瘤诊疗方案制订、病情及预后评估方面提供高精度客观证据,循环肿瘤细胞概念的提出对当前恶性肿瘤综合治疗具有划时代意义^[18-19]。研究证实乳腺癌迁移、侵袭及转移至远处器官与循环肿瘤细胞存在直接关联,外周血循环肿瘤细胞检测在乳腺癌疗效评估及治疗方案调整、免疫靶向治疗中可提供创伤少、费效比低的客观证据,有望显著改善乳腺癌的诊疗现状^[20-21]。Würth 等^[22]研究发现循环肿瘤细胞可塑性通过神经调节蛋白 1-HER3 信号传导决定乳腺癌细胞对化疗药物的耐药性及敏感性。Xu 等^[23]回顾性研究发现循环肿瘤细胞水平与乳

腺癌 TNM 分期、恶性程度及组织学分级直接相关,循环肿瘤细胞阳性为乳腺癌浸润、复发及转移的高危因素。本研究分析乳腺癌组织 miR-101-3p、PSPC1 与循环肿瘤细胞的相关性,发现宫颈癌组织 miR-101-3p、PSPC1 表达与循环肿瘤细胞密切相关,从循环肿瘤细胞方面佐证 miR-101-3p、PSPC1 在乳腺癌病情及预后评估中的临床应用价值。

现阶段临床中乳腺癌病情及预后评估的主要手段为基于 MR 等影像学 TNM 分期,存在费效比高、敏感度低等不足而限制其临床广泛应用,尤其不适用于 HER-2 靶向抑制剂及免疫治疗等新治疗手段^[24]。随着检测理念及技术的更新换代,基于癌组织、外周血等实时荧光定量聚合酶链式反应检测在乳腺癌中具有更高的临床价值,在提供精确证据的同时显著降低费效比,有望成为乳腺癌病情及预后评估的新一代检测方法^[25-27]。研究证实多种基因水平的标志物协同检测可显著提高其效能,但其中 2 种标志物检测的费效比最高^[27-29]。本研究发现,miR-101-3p、PSPC1 联合优于各自单独预测效能,表明 miR-101-3p 联合 PSPC1 检测在乳腺癌病情及预后评估中更具有实际应用价值。

4 结 论

综上所述,乳腺癌 miR-101-3p、PSPC1 表达与病情、预后及生存期直接相关,在乳腺癌病情及预后评估中具有一定临床价值,两者联合时可协同提高在乳腺癌中的临床价值。本研究存在纳入病例少及检测指标依赖于癌组织标本等缺点,miR-101-3p、PSPC1 在乳腺癌中的临床价值有待于大规模临床试验研究。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

杨松:实施研究过程、论文撰写;张静雅:标本收集及检测;侯悦:统计学分析;张万里:设计研究方案、论文修改

参考文献

- [1] Yawaoto Y, Iwata H, Saji S, et al. Pertuzumab retreatment for human epidermal growth factor receptor 2-positive locally advanced/metastatic breast cancer (PRECIOUS study): Final overall survival analysis[J]. J Clin Oncol, 2025, 43(14): 1631-1637. DOI: 10.1200/JCO-24-01673.
- [2] Kastora SL, Pantiora E, Hong YH, et al. Safety of topical estrogen therapy during adjuvant endocrine treatment among patients with breast cancer: A Meta-analysis based expert panel discussion[J]. Cancer Treat Rev, 2025, 133(1): 102880. DOI: 10.1016/j.ctrv.2025.102880.
- [3] Talvan CD, Talvan ET, Mohor CI, et al. Exploring miRNA profiles in colon cancer: A focus on miR101-3p, miR106a-5p, and miR326[J]. Cancers (Basel), 2024, 16(12): 2285. DOI: 10.3390/cancers16122285.
- [4] 格日丽, 张江, 杨曦, 等. PSPC1 通过 TGF- β /Smad3 信号通路

- 调控乳腺癌他莫昔芬耐药的机制研究[J]. 中国医药导报, 2024, 21(29): 1-5. DOI: 10.20047/j.issn1673-7210.2024.29.01.
- [5] 国家肿瘤质控中心乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会乳腺癌专业委员会, 中国抗癌协会肿瘤药物临床研究专业委员会. 中国晚期乳腺癌规范诊疗指南(2020 版)[J]. 中华肿瘤杂志, 2020, 42(10): 781-797. DOI: 10.3760/cma.j.cn112152-20200817-00747.
- [6] 吴云强. 循环肿瘤细胞在乳腺癌新辅助化疗疗效中的评估及预测价值[D]. 大连: 大连医科大学, 2020.
- [7] 汪伶俐, 田武国, 赵健洁, 等. lncRNA NRON 靶向 miR-185-5p 调节乳腺癌细胞化疗耐药性的机制研究[J]. 疑难病杂志, 2022, 21(10): 1088-1095. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2022.10.016.
- [8] 卜德永, 赵连, 周应强, 等. 乳腺癌组织 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达水平与患者术后 5 年内生存的相关性[J]. 疑难病杂志, 2024, 23(4): 401-406, 417. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.004.
- [9] Sun H, Zhu R, Guo X, et al. Exosome miR-101-3p derived from bone marrow mesenchymal stem cells promotes radiotherapy sensitivity in non-small cell lung cancer by regulating DNA damage repair and autophagy levels through EZH2[J]. Pathol Res Pract, 2024, 256(11): 155271. DOI: 10.1016/j.prp.2024.155271.
- [10] Gnanagurusamy J, Krishnamoorthy S, Muruganatham B, et al. Analysing the relevance of TGF- β and its regulators in cervical cancer to identify therapeutic and diagnostic markers[J]. Gene, 2025, 938(5): 149166. DOI: 10.1016/j.gene.2024.149166.
- [11] Khan MI, Ahmad A. LncRNA SNHG6 sponges miR-101 and induces tamoxifen resistance in breast cancer cells through induction of EMT[J]. Front Oncol, 2022, 12(7): 1015428. DOI: 10.3389/fonc.2022.1015428.
- [12] Shao J, Zhang Q, Wang P, et al. LncRNA MALAT1 promotes breast cancer progression by sponging miR101-3p to mediate mTOR/PKM2 signal transmission[J]. Am J Transl Res, 2021, 13(9): 10262-10275.
- [13] 赵妍, 吉柳, 孙成鹏, 等. miR-101-3p 通过靶向下调 GALNT1 逆转乳腺癌多西他赛耐药的分子机制[J]. 沈阳药科大学学报, 2024, 41(6): 726-733. DOI: 10.14066/j.cnki.cn211349/r.2022.0787.
- [14] 宋雅琪, 张志生, 孔令霞, 等. miR-101 对乳腺癌患者的诊断及对乳腺癌细胞自噬和凋亡的影响[J]. 河北医学, 2023, 29(8): 1240-1245. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6233.2023.08.02.
- [15] Lemster AL, Weingart A, Bottner J, et al. Elevated PSPC1 and KDM5C expression indicates poor prognosis in prostate cancer[J]. Hum Pathol, 2023, 138(9): 1-11. DOI: 10.1016/j.humpath.2023.05.007.
- [16] Ghosh M, Kang MS, Katuwal NB, et al. PSPC1 inhibition synergizes with poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors in a preclinical model of BRCA-mutated breast/ovarian cancer[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(23): 17086. DOI: 10.3390/ijms242317086.
- [17] Takeiwa T, Ikeda K, Suzuki T, et al. PSPC1 is a potential prognostic marker for hormone-dependent breast cancer patients and modulates RNA processing of ESR1 and SCFD2[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 9495. DOI: 10.1038/s41598-022-13601-7.

(下转 990 页)

- lator of PD-L1 [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2022, 71 (10) : 2325-2340. DOI: 10.1038/s41586-018-0758-y.
- [15] Zhao Y, Zhang M, Pu H, et al. Prognostic implications of pan-cancer CMTM6 expression and its relationship with the immune microenvironment [J]. *Front Oncol*, 2020, 10 (7) : 5859-5866. DOI: 10.3389/fonc.2020.585961.
- [16] Ho P, Melms JC, Rogava M, et al. The CD58-CD2 axis is co-regulated with PD-L1 via CMTM6 and shapes anti-tumor immunity [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41 (7) : 1207-1221. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.05.014.
- [17] Tanaka E, Miyakawa Y, Kishikawa T, et al. Expression of circular RNA CDR1-AS in colon cancer cells increases cell surface PD-L1 protein levels [J]. *Oncol Rep*, 2019, 42 (4) : 1459-1466. DOI: 10.3892/or.2019.7244.
- [18] Martinez-Morilla S, Zugazagoitia J, Wong PF, et al. Quantitative analysis of CMTM6 expression in tumor microenvironment in metastatic melanoma and association with outcome on immunotherapy [J]. *Oncoimmunology*, 2020, 10 (1) : 1864-1879. DOI: 10.3892/or.2019.7244.
- [19] 李静,刘琴,柯锦.LncRNA SNHG5 调控 miR-23a-3p 影响恶性黑色素瘤细胞增殖和凋亡的作用机制 [J]. *河北医药*, 2020, 42 (18) : 2751-2755. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2020.18.006.
- [20] 霍继武,李光早,李璐,等.MTH1 抑制剂 TH588 对人恶性黑色素瘤 A375 细胞增殖与迁移的影响 [J]. *中国当代医药*, 2021, 28 (15) : 77-80. DOI: 10.3969/j.issn.1674-4721.2021.15.021.
- [21] Miao B, Hu Z, Mezzadra R, et al. CMTM6 shapes antitumor T cell response through modulating protein expression of CD58 and PD-L1 [J]. *Cancer Cell*, 2023, 41 (10) : 1817-1828. DOI: 10.1016/j.ccell.2023.08.008.
- [22] Mohapatra P, Shriwas O, Mohanty S, et al. CMTM6 drives cisplatin resistance by regulating Wnt signaling through the ENO-1/AKT/GSK3beta axis [J]. *JCI Insight*, 2021, 6 (4) : 1436-1447. DOI: 10.1172/jci.insight.143643.
- [23] Long Y, Chen R, Yu X, et al. Suppression of tumor or host intrinsic CMTM6 drives antitumor cytotoxicity in a PD-L1-independent manner [J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11 (2) : 241-260. DOI: 10.1158/2326-6066.

(收稿日期:2025-03-05)

(上接 972 页)

- [18] Takahashi Y, Ijiri Y, Fujino S, et al. Detection and characterization of circulating tumor cells in colorectal cancer patients via epithelial-mesenchymal transition markers [J]. *Cancers (Basel)*, 2025, 17 (2) : 303. DOI: 10.3390/cancers17020303.
- [19] Volinia S, Terrazan A, Kaminski TS, et al. Circulating tumor cells share RNA modules with early embryo trophectoderm and with metastatic cancer [J]. *Cancer Commun (Lond)*, 2025, 45 (5) : 500-504. DOI: 10.1002/cac2.12664.
- [20] Kurzeder C, Njuyen -Straul BD, Krol I, et al. Digoxin for reduction of circulating tumor cell cluster size in metastatic breast cancer: A proof-of-concept trial [J]. *Nat Med*, 2025, 31 (4) : 1120-1124. DOI: 10.1038/s41591-024-03486-6.
- [21] Cao L, Duan Q, Zhu Z, et al. Liquid biopsy technologies: Innovations and future directions in breast cancer biomarker detection [J]. *Biomed Microdevices*, 2025, 27 (1) : 4. DOI: 10.1007/s10544-025-00734-5.
- [22] Würth R, Donato E, Michel LL, et al. Circulating tumor cell plasticity determines breast cancer therapy resistance via neuregulin 1-HER3 signaling [J]. *Nat Cancer*, 2025, 6 (1) : 67-85. DOI: 10.1038/s43018-024-00882-2.
- [23] Xu W, Yuan F. Detection of circulating tumor cells in the prognostic significance of patients with breast cancer: A retrospective study [J]. *J Clin Lab Anal*, 2025, 39 (1) : e25126. DOI: 10.1002/jcla.25126.
- [24] 吴苑滨,徐晓伟,钟华成.彩色多普勒超声与MRI联合诊断女性早期乳腺癌及分期的临床应用价值 [J]. *分子影像学杂志*, 2024, 47 (4) : 391-396. DOI: 10.12122/j.issn.1674-4500.2024.04.09.
- [25] Ayalos -Navarro G, Bautista-Herrera LA, Garibaldi-Ríos AF, et al. Serum α 1-AT levels and SERPINA1 molecular analysis in breast cancer: An experimental and computational study [J]. *Diseases*, 2024, 13 (1) : 1-15. DOI: 10.3390/diseases13010001.
- [26] 卜德永,赵连,周应强,等.乳腺癌组织 lncRNA CASC2、miR-532-3p 表达水平与患者术后 5 年内生存的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (4) : 401-406, 417. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.04.004.
- [27] Iwabuchi E, Miki Y, Xu J, et al. Tetraspanins CD63 and CD81 as potential prognostic biomarkers in breast cancer [J]. *Breast Cancer*, 2025, 32 (2) : 393-403. DOI: 10.1007/s12282-025-01666-x.
- [28] 周林,鲁号锋,东富强,等.胰腺癌外周血 miR-122-5p、NOC2L 表达与临床病理特征及预后的相关性 [J]. *疑难病杂志*, 2024, 23 (11) : 1297-1302. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.11.004.
- [29] 江宁祥,曹迪,李振宇,等.乳腺癌患者血清 miR-135b、miR-194 表达量与肿瘤恶性增殖及侵袭的相关性分析 [J]. *河北医药*, 2022, 44 (2) : 196-198, 202. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2022.02.008.

(收稿日期:2025-01-27)