

本文引文格式:刘俊彤,王培培,叶明全,等.基于ceRNA调控网络的乳腺癌预后相关生物标志物筛选[J].右江民族医学院学报,2022,44(2):255-259,265.

【论著与临床报道】

## 基于 ceRNA 调控网络的乳腺癌预后相关生物标志物筛选

刘俊彤<sup>1,2</sup>,王培培<sup>1,2</sup>,叶明全<sup>1,2</sup>,黎青青<sup>1,2</sup>

(1. 皖南医学院医学信息学院,安徽 芜湖 241002;

2. 皖南医学院健康大数据挖掘与应用研究中心,安徽 芜湖 241002)

**摘要:**目的 利用肿瘤基因组图谱(TCGA)数据库筛选差异表达 mRNA、miRNA 和 lncRNA 分子标签,构建预后相关的核心 ceRNA 调控子网络,探索其在乳腺癌预后相关生物标志物筛选中的作用。方法 从 TCGA 下载乳腺癌患者的测序数据和临床数据,利用 R 包“Deseq2”和单因素 COX 比例风险回归模型,分别筛选差异表达且与预后相关的 mRNA、miRNA 和 lncRNA 分子标签,基于预测性数据库构建 ceRNA 网络,并对网络中的核心 mRNA 进行功能注释和免疫相关性分析。结果 筛选出 3 个 mRNA(KLF11、EDA、STXBP1)、1 个 lncRNA(XIST)和 2 个 miRNA(hsa-miR-130a-3p、hsa-miR-195-5p)组成的核心 ceRNA 子网络,生存分析显示 miRNA 低表达、mRNA 和 lncRNA 高表达,总生存期显著降低。结论 核心 ceRNA 子网络中的 6 个 RNA 相互调节,可能通过免疫系统在乳腺癌发生发展中起重要作用,对预后产生影响。

**关键词:**TCGA 数据库;乳腺肿瘤;ceRNA 网络;生存分析

中图分类号:R737.9

文献标识码:A

文章编号:1001-5817(2022)02-0255-06

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2022.02.023

## Screening of prognostic biomarkers for breast cancer based on ceRNA regulatory network

Liu Juntong<sup>1,2</sup>, Wang Peipei<sup>1,2</sup>, Ye Mingquan<sup>1,2</sup>, Li Qingqing<sup>1,2</sup>

(1. School of Medical Information, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China; 2. Research Center of Health Big Data Mining and Applications, Wannan Medical College, Wuhu 241002, Anhui, China)

**Abstract:** **Objective** To screen the molecular labels of differentially expressed mRNA, miRNA and lncRNA by using The Cancer Genome Atlas (TCGA) database, and to construct a regulatory sub-network of core ceRNAs related to prognosis in order to explore its role in screening prognostic biomarkers of breast cancer. **Methods** The sequencing data and clinical data of breast cancer patients were downloaded from TCGA. R-package “Deseq2” and univariate COX proportional risk regression model were used to screen the molecular labels of differentially expressed mRNA, miRNA and lncRNA associated with prognosis. The ceRNA network was constructed based on the predictive database, and functional annotation and immune correlation analysis were conducted for core mRNAs in the network. **Results** Three mRNAs (KLF11, EDA, STXBP1), 1 lncRNA (XIST) and 2 miRNAs (hsa-miR-130a-3p, hsa-miR-195-5p) were screened out to construct the core ceRNA sub-network. Survival analysis showed that there were low miRNA expression, high mRNA and lncRNA expressions, and significantly reduced overall survival. **Conclusion** The 6 RNAs in the core ceRNA sub-network regulate each other, which may play an important role in the occurrence and development of breast cancer through the immune system, as well as affect the prognosis.

**Key words:** TCGA database; breast neoplasms; ceRNA network; survival analysis

**基金项目:**国家自然科学基金面上项目(61672386);安徽普通高校重点实验室开放课题(RNA202002);皖南医学院中青年科学基金项目(WK202017)

**第一作者简介:**刘俊彤(1990-),男,硕士,助教,研究方向:医学数据挖掘,E-mail:liu.juntong@wnmc.edu.cn

**通讯作者简介:**黎青青(1988-),女,博士,讲师,研究方向:生物信息学,E-mail:liqingqing@wnmc.edu.cn

乳腺癌是全球范围内女性常见的癌症之一,约占全球新发癌症病例的 11.7%,也是造成女性患癌死亡的主要原因之一<sup>[1]</sup>。近年来,乳腺癌的发病率呈逐年上升的趋势<sup>[2]</sup>。而早期的乳腺癌并没有典型的临床表现,一旦确诊往往已是中晚期<sup>[3]</sup>,因此,通过寻找高特异性的乳腺癌生物标志物,对改善患者的预后及生存率具有十分重要的意义。

随着 RNA 高通测序技术的发展,转录组数据呈爆发式增长,信使 RNA(messenger RNA, mRNA)一直是主要研究重点,是蛋白质的合成模板<sup>[4]</sup>。非编码蛋白质的 RNA 主要包括微小 RNA(microRNA, miRNA)和长链非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA),二者可以通过与蛋白质、DNA、RNA 相互作用,参与基因表达的调控<sup>[5]</sup>,已有研究表明 microRNA 和 lncRNA 可以通过多种方式影响癌基因的表达<sup>[6-8]</sup>,但是,目前肿瘤预后相关生物标志物的挖掘主要基于 mRNA、miRNA、lncRNA 中的一种分子标签,而忽略了 mRNA-miRNA-lncRNA 之间的相互调控作用以及它们对癌症的共同作用。

本研究利用对癌症公共数据库(TCGA)的挖掘,分别筛选乳腺癌预后相关的 mRNA、miRNA 和 lncRNA 分子标签,综合考虑每种标签的可靠性和标签之间的关联,构建基于 mRNA-miRNA-lncRNA 的竞争性内源 RNA(competing endogenous RNA, ceRNA)网络,同时探究调控网络中的 mRNA 与免疫系统的相关性,提出的核心 ceRNA 调控网络(3 个 mRNA、1 个 lncRNA、2 个 miRNA)为乳腺癌的预后研究提供了新的研究方向,同时本研究的模型也可用于其他肿瘤预后相关标志物的筛选参考。

## 1 材料与方法

1.1 TCGA 数据下载和预处理 从 TCGA 数据库(<https://portal.gdc.cancer.gov/>)获得乳腺癌的转录组测序序列(RNA-seq)、miRNA 测序序列(miRNA-seq)以及临床信息,包括 1 078 例 BRCA 样本和 104 个正常对照。乳腺癌的项目 ID 为 TCGA-BRCA。据检索得到的数据按以下条件筛选:①有完整且可供分析的生存数据(包括生存状态、总生存时间);②每一个样本的 mRNA 数据、lncRNA 数据以及 miRNA 数据完整。最后对符合标准患者的测序数据和生存信息下载和整合,以供进一步分析。

1.2 差异基因筛选及可视化 利用 R 包“Deseq2”对基因数据的差异表达进行分析,筛选出  $|\text{Log}_2 \text{ Fold change}| > 1$  和  $P \text{ 值} < 0.05$  的基因。使用 R 包“pheatmap”分别绘制差异表达 mRNA、lncRNA、miRNA 的聚类热图,使用 R 包“EnhancedVolcano”分别绘制差异表达 mRNA、lncRNA、miRNA 的火山图。

1.3 ceRNA 网络构建及可视化 Cytoscape 是一个基于 Java 的可视化平台,可以整合分子交互网络与基因表达数据和其它分子的状态信息。利用 miRcode 数据库对特征 miRNA 调控的 lncRNA 进行分析预测,利用 miRTarBase、starbase 和 miRDB 等数据库对 miRNA 调控的靶基因进行分析预测,筛选符合 ceRNA 机制的基因,筛选标准如下:利用 Pearson 相关系数计算 mRNA 与 lncRNA 的相关性,筛选出表达正相关的 pairs( $P \text{ 值} < 0.01$ );根据 ceRNA 网络理论,lncRNA 和 mRNA 竞争性结合 miRNA,二者之间必须共享大量的 miRNA,因此,通过超几何检验来判断基因数据间是否存在显著水平的多 miRNA 共享,设定超几何检验的  $P \text{ 值} < 0.01$  满足筛选条件。将得到的网络关系导入 Cytoscape 中绘制 ceRNA 网络调控关系图。

1.4 ceRNA 网络核心 RNA 预后分析 构建 ceRNA 网络后,为了进一步明确网络中的差异 mRNA、lncRNA 和 miRNA 与乳腺癌预后的关系,我们采用 R 包“Survival”进行单因素 COX 回归分析,作出 Kaplan-Meier 生存曲线,并设定  $P \text{ 值} < 0.05$  具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 乳腺癌预后相关的 mRNA 分子标签 从 TCGA 下载乳腺癌患者的 RNA 测序序列(RNA-seq)以及临床信息,挑选其中 RNA-seq 数据中“group”列为 protein\_coding 的数据作为编码蛋白的 mRNA 表达数据,使用“Deseq2”进行差异表达分析,筛选  $\log_2 \text{FC}$  绝对值  $> 1$  和  $P \text{ value} < 0.01$  认为是差异表达基因。与癌旁正常组织比较,共筛选出 2 767 个编码蛋白差异表达 mRNA,其中,上调 1 125 个,下调 1 642 个。使用 R 包“pheatmap”和“EnhancedVolcano”对已筛选差异表达基因的热图和火山图分别进行绘制,结果见图 1,图 1A 为热图,红色表示高表达,蓝色表示低表达,横轴代表样本,样本聚类显示在横轴上方,纵轴代表 mRNA。图 1B 为火山图,Log<sub>2</sub> 值  $> 1$  的基因以蓝色标记;Log<sub>2</sub> 值  $> 2$  的基因以红色标记。为进一步探究差异基因可能涉及的生物学功能和通路,我们进行了通路富集分析。富集分析结果如图 2 所示,乳腺癌组织中上调 mRNA 富集通路的前 5 名是细胞周期、细胞分裂、含 CENPA 核小体在着丝粒上的沉积、细胞周期过程调控、癌症中的视网膜母细胞瘤基因;乳腺癌组织中下调 mRNA 富集通路的前 5 名是血管生成、肌肉结构发育、细胞成分运动的正向调节、循环系统过程、阿米巴型细胞迁移。利用单因素 COX 比例风险回归模型分析与生存期显著相关的 mRNA,Log-rank 检验结果的  $P \text{ 值} < 0.05$  的共 306 个基因,其中,与生存期

正相关 103 个,负相关 203 个。表 1 显示与生存期相关性最高的前 20 个 mRNA。

验结果的  $P$  值  $< 0.05$  的共 18 个基因,其中,与生存期正相关 2 个,负相关 16 个。表 2 显示与生存期显著相关性的前 18 个 lncRNA。

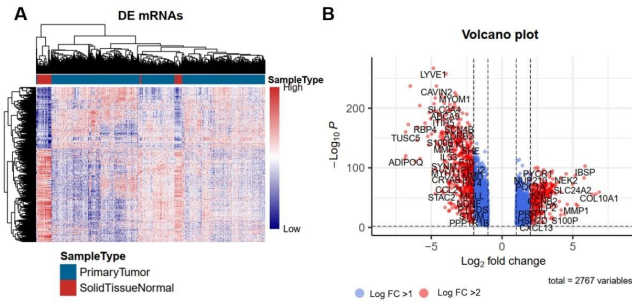


图 1 差异表达的 mRNA 可视化

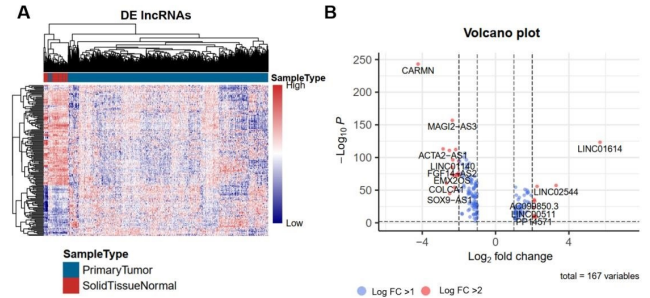


图 3 差异表达的 lncRNA 可视化

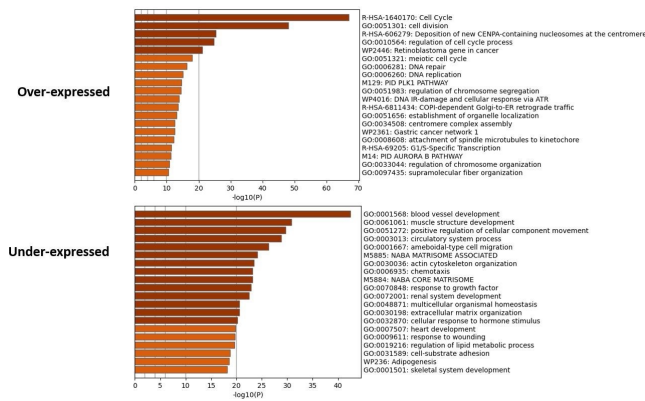


图 2 乳腺癌差异表达上调和下调 mRNA 通路富集结果

表 2 与乳腺癌生存期具有显著相关性的 18 个 lncRNA

Ensembl ID	symbol	coef	HR	pValue
ENSG00000267272	LINC01140	-0.14918	0.8614143	0.0276684
ENSG00000267194	AC002546.1	-0.300716	0.740288	0.0000384
ENSG00000272143	FGF14-AS2	-0.124486	0.8829507	0.0379976
ENSG00000237248	LINC00987	-0.255667	0.7743997	0.0005894
ENSG00000279010	AL031587.6	-0.149566	0.8610814	0.019765
ENSG00000260025	AC009414.2	-0.127748	0.8800754	0.046156
ENSG00000270547	LINC01235	0.1338209	1.143188	0.002251
ENSG00000244968	LIFR-AS1	-0.147597	0.8627786	0.0371949
ENSG00000213904	LIFE-AS1	-0.187912	0.8286879	0.02768
ENSG00000229950	TFAP2A-AS1	-0.199233	0.8193587	0.0276441
ENSG00000271895	AL109811.3	-0.187744	0.8288272	0.0374132
ENSG00000227199	ST7-AS1	-0.371971	0.6893742	0.0000218
ENSG00000257084	MIR200CHG	-0.172277	0.8417458	0.0126998
ENSG00000230937	MIR205HG	-0.069974	0.9324177	0.0119351
ENSG00000261578	AP003119.3	0.1223011	1.1300943	0.0161264
ENSG00000233237	LINC00472	-0.09512	0.9092637	0.0246095
ENSG00000228630	HOTAIR	0.0537247	1.055194	0.0443173
ENSG00000253125	AC055854.1	-0.051421	0.9498785	0.0355732

表 1 与乳腺癌生存期相关性最高的前 20 个 mRNA

Ensembl ID	symbol	coef	HR	pValue
ENSG00000082458	DLG3	0.5575609	1.7464077	0.0003247
ENSG00000102100	SLC35A2	0.5118289	1.6683396	0.0002228
ENSG00000179958	DC TPP1	0.4740051	1.6064152	0.0001359
ENSG00000151748	SAV1	-0.432846	0.6486603	0.0010035
ENSG00000083307	GRHL2	0.4143237	1.5133469	0.0031204
ENSG00000166145	SPINT1	0.4139713	1.5128137	0.000833
ENSG00000172172	MRPL13	0.4001468	1.4920437	0.0001083
ENSG00000177119	ANO6	0.3864991	1.4718191	0.0036054
ENSG00000092820	EZR	0.373629	1.4529979	0.0032348
ENSG00000103550	KNOP1	0.3576046	1.4299002	0.0117398
ENSG00000183155	RAB1F	0.3571311	1.4292233	0.0131806
ENSG00000167394	ZNF668	0.3434888	1.4098577	0.0197355
ENSG00000071553	ATP6AP1	0.323116	1.3814256	0.0085378
ENSG00000100911	PSME2	-0.322954	0.7240069	0.0027568
ENSG00000167977	KCTD5	0.322823	1.3810209	0.0273869
ENSG00000167553	TUBA1C	0.3175304	1.3737309	0.0031814
ENSG00000166839	ANKDD1A	-0.311733	0.7321773	0.0177137
ENSG00000164934	DCAF13	0.3171281	1.3731785	0.0017824
ENSG00000166557	TMED3	0.3074931	1.3600115	0.0093452
ENSG00000169764	UGP2	0.3069453	1.3592666	0.0225985

2.2 乳腺癌预后相关的 lncRNA 分子标签 与癌旁正常组织比较,共筛选出 167 个差异表达的 lncRNA,其中上调 61 个,下调 106 个。差异表达 lncRNA 的热图和火山图见图 3。利用单因素 COX 比例风险回归模型分析与生存期显著相关的 lncRNA,Log-rank 检

2.3 乳腺癌预后相关的 miRNA 分子标签 与癌旁正常组织比较,共筛选出 158 个差异表达的 miRNA,其中上调 71 个,下调 87 个。差异表达 miRNA 的热图和火山图见图 4。利用单因素 COX 比例风险回归模型分析与生存期显著相关的 mRNA,Log-rank 检验结果的  $P$  值  $< 0.05$  的共 14 个基因,其中,与生存期正相关 4 个,负相关 10 个。表 3 显示与生存期显著相关性的前 14 个 miRNA。

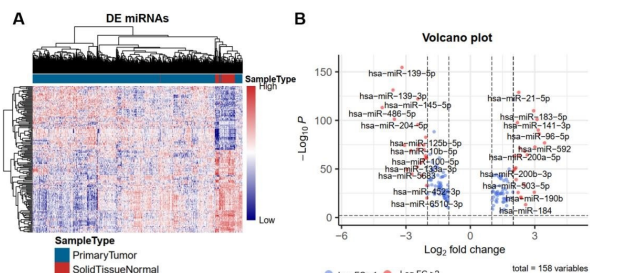


图 4 差异表达的 miRNA 可视化

表 3 与乳腺癌生存期具有显著相关性的 14 个 miRNA

ID	coef	HR	pValue
hsa-miR-204-5p	-0.095986	0.9084772	0.037701
hsa-miR-99a-5p	-0.129243	0.8787601	0.0427283
hsa-miR-195-5p	-0.200688	0.8181679	0.0129402
hsa-miR-1247-3p	-0.102794	0.902313	0.0100795
hsa-miR-148b-3p	0.2788283	1.3215804	0.0201727
hsa-miR-148b-5p	0.2316452	1.2606724	0.0046361
hsa-miR-195-3p	-0.155862	0.8556772	0.0297239
hsa-miR-1247-5p	-0.115835	0.8906223	0.0173839
hsa-miR-130a-3p	-0.216503	0.8053303	0.0139748
hsa-miR-7706	0.1875568	1.2062988	0.0093436
hsa-miR-6510-3p	-0.080764	0.9224111	0.0360604
hsa-miR-3677-3p	0.1207411	1.1283327	0.0349788
hsa-miR-142-5p	-0.153464	0.8577312	0.0167731
hsa-miR-30a-3p	-0.15226	0.8587647	0.0041766

2.4 乳腺癌 ceRNA 调控网络的构建 为了更好地理解与生存期密切相关的差异 RNAs 在乳腺癌中的作用,本研究通过 ceRNA 机制进一步确认这些 RNAs 的相互关系和生物学功能。借助 miRcode 数据库对 lncRNA 和 miRNA 之间的关系进行分析预测,miRNA 和 mRNA 之间的作用关系通过 starBase 数据库完成预测,整理结果后对网络进行可视化。将构建的 mRNA-miRNA-lncRNA 关系结果导入 Cytoscape 软件,绘制调控网络图,如图 5 所示。其中图 5A 为利用差异且生存相关 mRNA 为中心构建的 ceRNA,图 5B 为利用差异且生存相关的 mRNA 和差异 miRNA、lncRNA 为中心构建的 ceRNA,图 5C 为利用差异且生存相关的 mRNA、miRNA 和 lncRNA 为中心构建的 ceRNA。随着筛选条件的提高,核心子网中的基因越来越少,最终为 3 个 mRNA、1 个 lncRNA 和 2 个 miRNA。

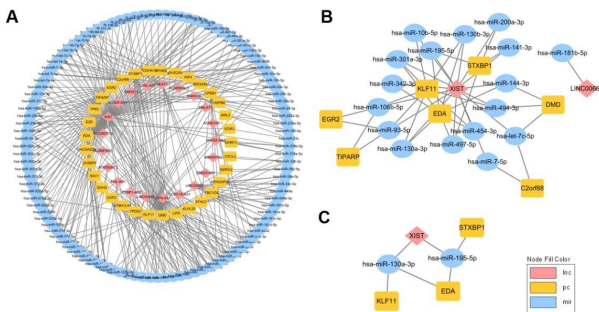


图 5 乳腺癌的 ceRNA 网络

2.5 乳腺癌 ceRNA 网络核心 RNA 功能分析 我们使用 R 包“survival”对 ceRNA 核心网络 3 个 mRNA (KLF11、EDA、STXBP1)、1 个 lncRNA (XIST) 和 2 个 miRNA (hsa-miR-130a-3p、hsa-miR-195-5p) 分别进行生存分析,生存曲线结果见图 6。结果表明,hsa-

miR-130a-3p、hsa-miR-195-5p 两个 miRNA 高表达,总生存期长;mRNA 和 lncRNA 高表达,总生存期短。乳腺癌根据病理亚型分为 Luminal A 型、Luminal B 型、Her2 阳性和三阴性乳腺癌,因同时具有明确分子分型、基因测序数据、临床数据的样本量较少,部分分型甚至出现无样本情况,我们将预后最差的三阴性乳腺癌作为一组,其他三种分型合并为一组,对核心 ceRNA 子网络中的 6 个 RNA 进一步做生存分析,生存曲线结果见图 7。结果能表明在不同乳腺癌分子分型中,已筛选核心子网 RNA 对生存周期的影响具有一致性。因为 miRNA 和 lncRNA 在体内主要是调控 mRNA 作用,接下来我们对核心 ceRNA 网络中的 mRNA 进行了通路分析,如表 4。结果表明,KLF11 和 EDA 与免疫系统功能相关,而 STXBP1 主要与突触和神经递质功能相关。利用 GEPIA 工具,我们对 3 个 mRNA(KLF11、EDA、STXBP1)组成的分子标签与免疫系统功能相关性进行探究见图 8。结果表明 KLF11、EDA、STXBP1 组成的分子标签与效应 T 细胞和驻留记忆 T 细胞存在显著的正相关性。效应 T 细胞分泌的穿孔素可以溶解肿瘤细胞膜或者被感染的细胞膜,进而导致靶细胞形成孔洞并最终解体。而记忆 T 细胞保留了一些对抗原的免疫记忆,当抗原再次入侵时,可迅速增值分化产生大量的效应 T 细胞和记忆 T 细胞,再次破坏靶细胞并释放出其中的抗原。

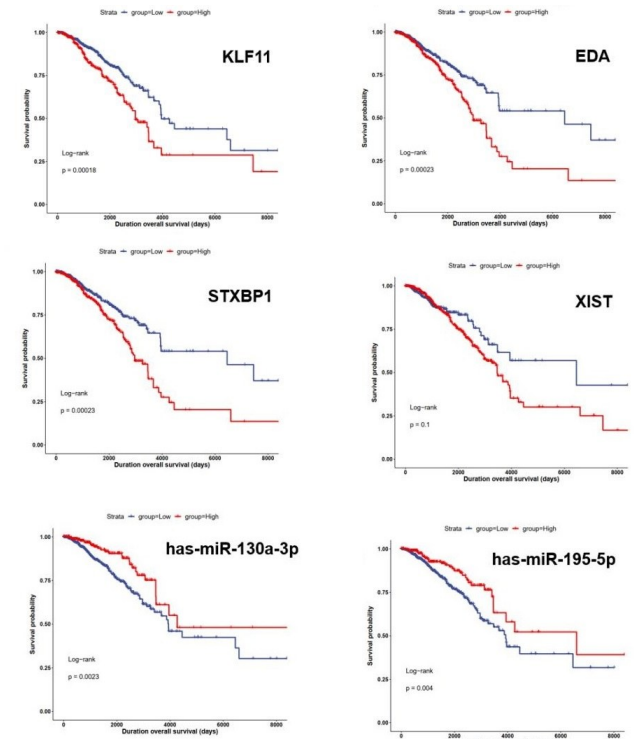


图 6 乳腺癌 ceRNA 核心子网 RNA 的生存分析

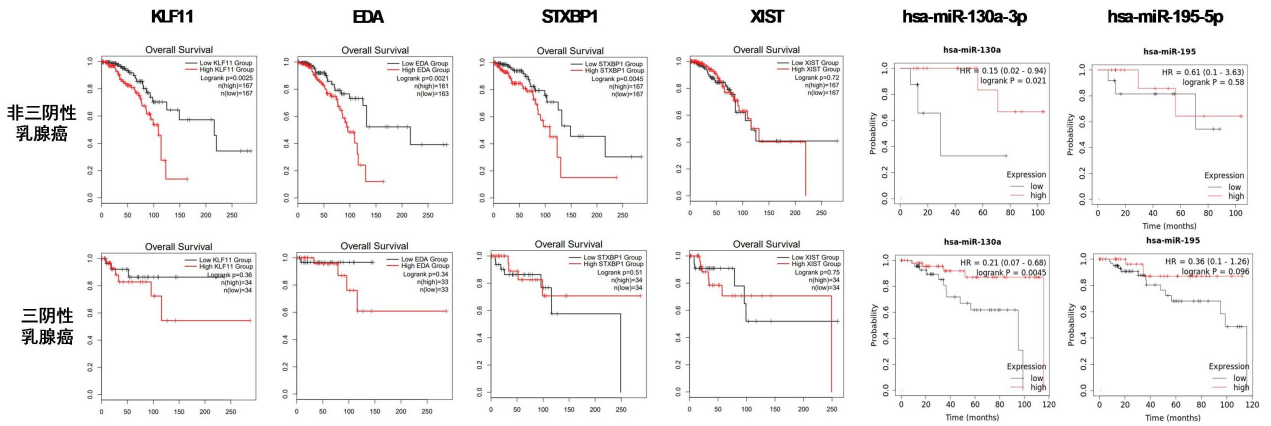


图 7 三阴性乳腺癌/非三阴性乳腺癌 ceRNA 核心子网 RNA 的生存分析

表 4 乳腺癌 ceRNA 核心子网 mRNA 的通路分析

基因	通路
KLF11	1. B Cell Receptor Signaling Pathway 2. TGF-beta Signaling Pathway
EDA	1. TNF Superfamily - Human Ligand-Receptor Interactions and their Associated Functions 2. IL 10 signaling pathway 3. TRAF Pathway 4. Cytokine Signaling in Immune system 5. Innate Immune System
STXBP1	1. Neurotransmitter Release Cycle 2. Integration of energy metabolism 3. Protein-protein interactions at synapses 4. Transmission across Chemical Synapses 5. Regulation of CFTR activity (norm and CF)

用单因素 COX 比例风险回归模型对差异表达基因进行生存分析,筛选出差异表达且生存相关基因(306 个 mRNA、18 个 lncRNA、14 个 miRNA),借助 miRcode 与 starBase 数据库,设定超几何检验的  $P$  值  $< 0.01$  满足筛选条件,将得到的网络关系导入 Cytoscape 中绘制 ceRNA 网络调控关系图,最终筛选出 3 个 mRNA (KLF11、EDA、STXBP1)、1 个 lncRNA(XIST)和 2 个 miRNA(hsa-miR-130a-3p、hsa-miR-195-5p)参与构建 ceRNA 网络,使用 R 包“survival”对 ceRNA 核心网的 6 个 RNA 进行生存分析,结果表明 mRNA 和 lncRNA 高表达、miRNA 低表达,会促使乳腺癌进一步增值和侵袭,相互调控关系见图 9,对核心 ceRNA 网络中 mRNA 的进一步通路分析和免疫分析也验证了筛选出的生物标志物是有意义的。

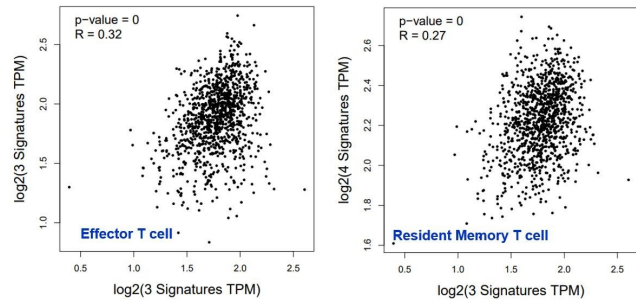


图 8 乳腺癌 ceRNA 核心子网 mRNA 标签与免疫细胞的相关性分析

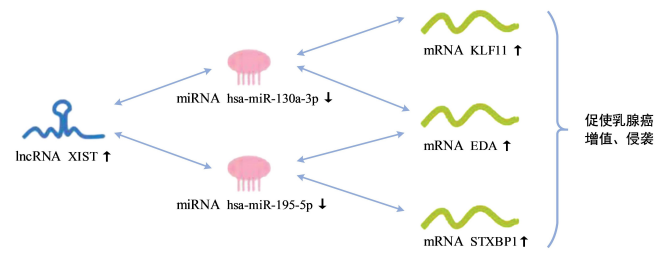


图 9 乳腺癌 ceRNA 核心子网 RNA 的在乳腺癌增值、侵袭的作用

### 3 讨论

随着乳腺癌发病率的逐年增加,寻找具有高特异性的乳腺癌生物标志物,对改善乳腺癌患者的预后及生存率具有重要的意义<sup>[9-10]</sup>。近年来,基于公共癌症数据库,挖掘乳腺癌预后相关分子标签的研究逐渐成为国内外研究热点<sup>[11-13]</sup>。

在该研究中,通过对 TCGA 的挖掘,使用 R 包“Deseq2”进行差异表达分析,筛选出差异表达基因(2767 个 mRNA、167 个 lncRNA、158 个 miRNA),利

本研究获得了一个有意义的乳腺癌 ceRNA 核心子网,其中心分子相互调节并在乳腺癌中发挥重要作用,有望成为潜在的治疗靶点,同时本研究的策略为其它肿瘤预后相关标志物的筛选提供了新的思路。进一步拟通过生物学实验探索和验证这些 RNA 在乳腺癌各个分子分型发展的机制。

(下转第 265 页)

增强扫描强化程度低于子宫肌层则提示卵泡膜细胞瘤;原有结核病史,实性部分伴有钙化,增强扫描实性部分呈延迟强化,应考虑盆腔结核可能;淋巴瘤表现为密度均匀软组织肿块,坏死少见,肿块不侵犯血管;卵巢颗粒细胞瘤患者内分泌紊乱,实验室检查雌激素水平有不同程度升高,MSCT 表现为病灶内部出现增粗迂曲的供血动脉。

#### 参考文献:

- [1] 白秋利,赵春英.16 排螺旋 CT 血管成像在妇科盆腔肿瘤患者诊断中的初步应用研究[J].中国 CT 和 MRI 杂志,2016,14(11):88-91.
- [2] 刘自光,汪江萍.卵巢甲状腺肿瘤及类癌 2 例与文献复习[J].右江民族医学院学报,2009,31(6):1031-1032.
- [3] Gobitti C, Sindoni A, Bampo C, et al. Malignant struma ovarii harboring a unique NRAS mutation: case report and review of the literature[J]. Hormones (Athens), 2017, 16(3):322-327.
- [4] 邱勇刚,楼存诚,王明亮,等.卵巢甲状腺肿的 MDCT 和 MRI 表现[J].医学影像学杂志,2020,30(3):436-440.
- [5] Ikeuchi T, Koyama T, Tamai K, et al. CT and MR features of struma ovarii[J]. Abdom Imaging, 2012, 37(5):904-910.
- [6] 侯岩,叶兆祥,李绪斌,等.卵巢纤维瘤和纤维卵泡膜细胞瘤的 CT 表现[J].临床放射学杂志,2013,32(1):84-87.

- [7] 张腊梅,张惠英,孙静涛,等.卵巢卵泡膜细胞瘤-纤维瘤组肿瘤的 MSCT 诊断[J].中国实验诊断学,2020,24(1):86-89.
- [8] Devi L, Tandon R, Goel P, et al. Pelvic tuberculosis mimicking advanced ovarian malignancy[J]. Trop Doct, 2012, 42(3):144-146.
- [9] 陆文睿,倪观太.女性生殖器结核 23 例临床特点及误诊分析[J].右江民族医学院学报,2020,42(3):350-352,364.
- [10] 李雪丹,高思佳,关丽明.女性结核性盆腔炎的 CT 特征[J].中国医学影像学杂志,2007,15(6):415-418.
- [11] 王欣彦,刘琦芳,刘潇,等.以盆腔包块为首发症状的妇科淋巴瘤 9 例临床分析[J].北华大学学报(自然科学版),2013,14(2):190-193.
- [12] 许玲辉,彭卫军,丁建辉,等.卵巢淋巴瘤的 CT、MRI 表现[J].临床放射学杂志,2007,26(4):354-357.
- [13] 孙多祥,徐兵,田园,等.卵巢黏液性肿瘤和卵巢透明细胞瘤中 PAX8、Tubulin 和 Calretinin 的表达[J].临床与实验病理学杂志,2014,30(6):637-640.
- [14] 时晓清,李咏梅,曾春,等.卵巢透明细胞瘤的 CT 及 MRI 诊断[J].中国医学影像学杂志,2015,23(11):848-853.
- [15] 何蔚,任黔川.卵巢颗粒细胞瘤临床病理分析[J].现代医药卫生,2019,35(14):2196-2199.
- [16] 毛旭,吴秋花,刘刚.卵巢颗粒细胞瘤的临床和 CT 表现[J].青海医药杂志,2021,51(4):42-44.

收稿日期:2021-12-10;修回日期:2022-01-02

(上接第 259 页)

#### 参考文献:

- [1] Harbeck N, Penault-Llorca F, Cortes J. Breast cancer[J]. Lancet, 2017, 389(10074):1134-1150.
- [2] Anastasiadi Z, Lianos GD, Lgnatiadou E, et al. Breast cancer in young women: an overview[J]. Updates Surg, 2017, 69(3):313-317.
- [3] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(1):7-30.
- [4] Kietrys AM, Velema WA, Kool ET. Fingerprints of modified RNA bases from deep sequencing profiles[J]. J Am Chem Soc, 2017, 139(47):17074-17081.
- [5] Piletic K, Kunej T. MicroRNA epigenetic signatures in human disease[J]. Arch Toxicol, 2016, 90(10):2405-2419.
- [6] Stahlhut C, Slack FJ. MicroRNAs and the cancer phenotype: profiling, signatures and clinical implications[J]. Genome Med, 2013, 5(12):111.
- [7] 李杨宏,韦柳兴,卢冠铭.三阴性乳腺癌相关长链非编码 RNAs 的研究进展[J].右江民族医学院学报,2021,43(3):420-424.
- [8] Shimomura A, Shiino S, Kawauchi J, et al. Novel combi-

nation of serum microRNA for detecting breast cancer in the early stage[J]. Cancer Sci, 2016, 107(3):326-334.

- [9] 王劲松,李春晓,王婷,等.基于长链非编码 RNA 的表达谱特征构建乳腺癌患者预后的风险模型[J].中国综合临床,2020,36(3):217-222.
- [10] Meng ZB, Yuan QC, Zhao JY, et al. The m<sup>6</sup>A-Related mRNA signature predicts the prognosis of pancreatic cancer patients[J]. Mol Ther Oncolytics, 2020, 17:460-470.
- [11] Abdollahzadeh R, Daraei A, Mansoori Y, et al. Competing endogenous RNA (ceRNA) cross talk and language in ceRNA regulatory networks: a new look at hallmarks of breast cancer[J]. J Cell Physiol, 2019, 234(7):10080-10100.
- [12] Tomczak K, Czerwinska P, Wiznerowicz M. The cancer genome atlas (TCGA): an immeasurable source of knowledge[J]. Contemp Oncol (Pozn), 2015, 19(1A):A68-77.
- [13] Liu YH, Liu BX, Jin GY, et al. An integrated three-long non-coding RNA signature predicts prognosis in colorectal cancer patients[J]. Front Oncol, 2019, 9:1269.

收稿日期:2021-12-20;修回日期:2022-01-18