

· 论 著 ·

# 乳腺癌组织中 miR-144-3p 和 SGK3 的表达水平及临床意义

许发功<sup>1</sup>, 杨立<sup>2</sup>

1. 青海省中医院病理科, 青海 西宁 810000; 2. 安顺市人民医院病理科, 贵州 安顺 561000

**摘要:** **目的** 探讨 miR-144-3p 和血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 3(SGK3) 在乳腺癌组织中的表达水平及其临床意义。**方法** 收集 2016 年 7 月至 2017 年 6 月青海省中医院 122 例乳腺癌组织标本(乳腺癌组)及 120 例乳腺癌旁组织标本(正常组)。实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测 miR-144-3p mRNA、SGK3 mRNA 表达,免疫组化法测定 SGK3 蛋白表达,根据检测结果分为 miR-144-3p 高表达组、低表达组,SGK3 阳性组、阴性组,分析 miR-144-3p mRNA、SGK3 蛋白表达与乳腺癌患者临床病理参数的关系,采用 Kaplan-Meier 法对乳腺癌患者生存情况进行分析;Pearson 相关性分析 miR-144-3p mRNA 与 SGK3 蛋白相关性。**结果** 乳腺癌组织中 miR-144-3p mRNA 表达量显著低于正常组( $P < 0.05$ ),SGK3 mRNA 表达量显著高于正常组( $P < 0.05$ )。与正常组相比,乳腺癌组 SGK3 蛋白阳性表达显著增强( $P < 0.01$ )。临床病理参数显示,miR-144-3p mRNA 表达水平与肿瘤大小、核分级、淋巴结转移、TNM 分期、Ki67、P53 蛋白表达水平相关,SGK3 mRNA 与核分级、Ki67、P53 蛋白表达水平相关( $P < 0.05$ )。Kaplan-Meier 曲线显示,miR-144-3p mRNA 高表达组无进展生存期(PFS)、总生存期(OS)(21.23%、39.47%)均高于低表达组(19.68%、17.48%),SGK3 阴性表达组 PFS、OS(23.27%、41.64%)均高于低表达组(9.79%、17.68%),差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。Pearson 相关性分析显示,miR-144-3p mRNA 与 SGK3 蛋白呈显著负相关( $r = -0.597, P = 0.030$ )。**结论** miR-144-3p 在乳腺癌组织中低表达,SGK3 高表达,两者呈负相关关系,miR-144-3p 及 SGK3 的表达水平均与患者预后相关,可作为乳腺癌患者临床评定指标。

**关键词:** 乳腺癌; miR-144-3p; 血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 3; 临床特征

**中图分类号:** R 737.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2019)02-0173-06

## Expressions of miR-144-3p and SGK3 in breast cancer tissues and clinical significance

XU Fa-gong\*, YANG Li

\* Department of Pathology, Qinghai Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xining, Qinghai 810000, China

**Abstract: Objective** To investigate the expression levels of microRNA(miR)-144-3p and serum and glucocorticoid-regulated protein kinase 3(SGK3) in breast cancer tissues and clinical significance. **Methods** A total of 122 breast cancer tissue specimens(breast cancer group) and 120 paracancerous tissue specimens(normal group) from July 2016 to June 2017 were collected. Real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction(qRT-PCR) was used to detect the expression levels of miR-144-3p and SGK3 mRNAs, and immunohistochemical method was used to detect the expression level of SGK3 protein. According to the results of detection, their expressions were divided into miR-144-3p high-expression group, miR-144-3p low-expression group, SGK3 protein positive group and SGK3 protein negative group. The associations of miR-144-3p mRNA and SGK3 protein expressions with clinicopathological parameters of breast cancer patients were analyzed. Kaplan-Meier method was used to analyze the survival condition for breast cancer patients. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation of miR-144-3p mRNA with SGK3 protein. **Results** The expression level of miR-144-3p mRNA in breast cancer tissues was significantly lower than that in normal group ( $P < 0.05$ ), and the expression level of SGK3 mRNA in breast cancer tissues was significantly higher than that in normal group ( $P < 0.05$ ). Compared with normal group, the positive expression of SGK3 protein in breast cancer group significantly increased ( $P < 0.01$ ). The clinicopathological parameters showed that miR-144-3p mRNA expression level was associated with tumor size, nuclear grade, lymph node metastasis, TNM staging and Ki67 and P53 proteins expressions (all  $P < 0.05$ ). SGK3 mRNA

expression level was associated with nuclear grade and Ki67 and P53 proteins expressions (all  $P < 0.05$ ). Kaplan-Meier curve showed that the progression-free survival time (PFS) and overall survival time (OS) in miR-144-3p high-expression group were significantly higher than those in miR-144-3p low-expression group (21.23% vs 19.68%, 39.47% vs 17.48%, all  $P < 0.05$ ). PFS and OS in SGK3 protein negative group were significantly higher than those in SGK3 protein positive group (23.27% vs 9.79%, 41.64% vs 17.68%, all  $P < 0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that miR-144-3p mRNA was significantly negatively correlated with SGK3 protein ( $r = -0.597, P = 0.030$ ). **Conclusions** miR-144-3p is low-express in breast cancer tissue, and SGK3 is high-express with negative correlation between them. The expression levels of miR-144-3p and SGK3 are correlated with the prognosis of patients, so they can be used as clinical evaluation indexes for breast cancer patients.

**Key words:** Breast cancer; miR-144-3p; serum and glucocorticoid-regulated protein kinase 3; Clinical significance

乳腺癌是临床常见的恶性肿瘤, 主要由于雌孕激素、乳腺癌 (BRCA) 1 与 BRCA2 的基因突变引发乳腺纤维囊性变等所致<sup>[1]</sup>。临床研究中常采用手术联合同步放化疗治疗乳腺癌, 但治疗效果一般, 其主要原因是缺乏可及时诊断疾病与判定预后的有效指标, 乳腺癌组织发展过程中蛋白与基因的改变、相互关系等可明确诊断早期乳腺癌, 为诊治提供有效的分子生物学基础。microRNAs (miRNAs) 是一类由内源性基因编码的长度约为 22 个核苷酸非编码单链 RNA 分子, 可参与转录后基因的表达调控过程<sup>[2]</sup>。研究表明, miR-144-3p 表达量与肿瘤组织有关, 并可能作为细胞癌预后标志物<sup>[3]</sup>。随着生物技术的进步, 有研究表明血清和糖皮质激素调节蛋白激酶 3 (SGK3) 不仅可参与细胞增殖生长与多种生理病理过程, 同时与肿瘤发展情况有密切关系<sup>[4]</sup>。目前关于 miR-144-3p 在乳腺癌中的表达研究较少, 本研究通过检测乳腺癌组织中 miR-144-3p 与 SGK3 的表达水平并探讨其与临床病理参数之间的关系, 旨在为临床及时诊治乳腺癌提供参考。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2016 年 7 月至 2017 年 6 月青海省中医院诊治的 122 例乳腺癌组织标本, 且患者均诊断为乳腺癌。乳腺癌组: 122 例, 其中 119 例为浸润性乳腺癌 (invasive ductal carcinoma) 组织, 3 例为乳腺导管内癌 (ductal carcinoma in situ) 60 例无转移, 62 例有转移, 年龄 35 ~ 75 (53.17 ± 4.26) 岁, 收集临床病理资料, 包括年龄、肿瘤大小、肿瘤细胞核分级, TNM 分期、淋巴结转移、P53 及 Ki67 表达等。根据肿瘤细胞核大小、形状及染色质不规则情况进行分级: 细胞核大小、形状及染色质一致为 I 级, 18 例; 细胞核中度不规则为 II 级, 43 例; 细胞核明显多形性为 III 级, 61 例。TNM 分期根据 AJCC (美国癌症联合委员会) 的方法分为: I 期, 30 例; II 期, 55 例; III 期 37 例。P53、Ki67 呈棕黄色或棕褐色颗粒标记为阳性结果,

以阳性细胞占每个视野下全部肿瘤细胞的平均比例作为量化指标, P53: 阳性细胞数 ≥ 10% 为阳性 (+), < 10% 为阴性 (-); Ki67: ≥ 14% 为阳性 (+), < 14% 为阴性 (-)。另选取同期在我院进行乳腺癌切除手术 120 例患者的癌旁正常卵巢组织作为正常组, 年龄 36 ~ 79 (56.78 ± 5.21) 岁。两组患者年龄比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 乳腺癌患者均经手术病理证实; (2) 初次就诊者; (3) 术前未行放疗或化疗者; (4) 肿瘤分期等符合 AJCC TNM 分期标准<sup>[5]</sup>; (5) 正常乳腺组织无癌细胞者。排除标准: (1) 患有血液疾病者; (2) 术前服用药物者; (3) 严重肝肾受损者。

## 1.3 方法

1.3.1 仪器与试剂 SGK3 多克隆抗体选购于美国 Proteintech 公司, 过氧化物酶 EnVision 试剂盒来自美国 GeneTech 公司, 辣根过氧化物酶标记山羊抗兔 IgG 购自于美国 R&D 公司, miR-144-3p、SGK3、U6、 $\beta$ -actin 引物由广州 Invitrogen 公司合成, SYBR Green RCR masrer mix 选购于美国 Invitrogen 公司, RNA 提取试剂盒订购于北京生化科技有限公司; 反转录试剂盒购自于 Thermo scientific 公司, 荧光定量聚合酶链反应 (PCR) 仪购自瑞士 Roche 公司, NanoDrop 2000 超微量核酸测定仪来自美国 Thermo 公司, BX51 光学显微镜购自于日本奥林巴斯公司。

1.3.2 实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法测定乳腺组织中 miR-144-3p mRNA、SGK3 mRNA 表达 将乳腺组织标本从超低温冰箱中取出, 采用 Trizol 法提取组织总 RNA, 核酸测定仪测定 RNA 纯度与含量, 取 2  $\mu$ g 采用反转录试剂盒将 RNA 反转录为 cDNA。miR-144-3p: F (正向引物) GCC CCT ACA GTA TAG ATG ATG TA; R (反向引物) GTG CAG GGT CCG AGG T。以 U6 作为内参基因, F: CTG GTA GGG TGC TCG CTT CGG CAG, R: CAA CTG GTG TAG TGG AGT CGG C。SGK3 的引物: F: CCG CTC GAG ACC ATG

GCC CTG AAG ATT C, R: CGC GGA TCC AAA AAT AAG TCT TCT G。以  $\beta$ -actin 为内参基因,  $\beta$ -actin: F: TGC TGT CCC TGT ATG CCT CT, R: TGA TGT CAC GCA CGA TTT。

RT-PCR 反应体系共 20  $\mu$ l, SYBR Green Mix 10  $\mu$ l, Forward-Primer 2.0  $\mu$ l, Reverse-Primer 2.0  $\mu$ l, cDNA 2.0  $\mu$ l, RNase-free ddH<sub>2</sub>O 4.0  $\mu$ l。每个样品为 3 个生物学重复,在实时荧光定量 RCR 仪上进行反应,设置程序为:95  $^{\circ}$ C 预变性 10 min;95  $^{\circ}$ C 15 s、60  $^{\circ}$ C 60 s,72  $^{\circ}$ C 1 s,45 个循环;72  $^{\circ}$ C 延伸 10 min。反应结束后将数据保存并对所得数据 Ct 值进行分析,采用  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  算法计算基因相对表达量。

1.3.3 免疫组化法检测乳腺组织中 SGK3 蛋白表达

采用中性甲醛溶液固定乳腺组织标本,应用免疫组织化学 SP 染色法:(1)二甲苯和乙醇将组织标本进行脱蜡与洗化;(2)之后使用 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 甲醇处理 10 min (除去内源性过氧化物酶活性);(3)将切片浸入柠檬酸盐缓冲液中,高压处理 3 min 后冷却 20 min,再用磷酸盐缓冲液 (PBS) 清洗;(4)滴加 5% 牛血清白蛋白 (BSA) 封闭液,室温放置 10 min;(5)加入稀释后的 SGK3 一抗 (SGK3 鼠单克隆抗体) 并置于 4  $^{\circ}$ C 保存过夜,用 PBS 清洗 2 min;(6)加入生物素化的山羊抗兔 IgG (1:100),置于 37  $^{\circ}$ C 下 30 min,并用 PBS 清洗;(7)加入辣根过氧化物酶标记链霉素卵白素 (1:100) 并用 PBS 清洗 4 次;(8)使用二氨基联苯胺 (DAB) 显色试剂盒进行显色反应,取 1 ml 蒸馏水加入试剂盒中 ABC 试剂各 1 滴,混匀后滴加至切片,室温显色 15 ~ 30 min;(9)采用苏木素复染,经蒸馏水冲洗后置于 1% 盐酸中 5 s 后清洗,在不同浓度的乙醇中进行脱水处理,滴加二甲苯进行透明处理,用中性树脂进行封片,置于显微镜下进行观察。

1.4 结果判定 每张切片挑选较清晰视野对阳性染色细胞数量进行统计<sup>[6]</sup>。计算阳性细胞数目百分比,(1)阳性细胞数目 <10% 为 1 分;(2)阳性细胞数目在 10% ~ 50% 为 2 分;(3)数目在 51% ~ 80% 记为 3 分;(4)阳性数目  $\geq$ 80% 记为 4 分。根据免疫组化染色强度评分:(1)未显色为 0 分;(2)浅棕黄色为 1 分;(3)棕黄色为 2 分;(4)黄褐色为 3 分。取两组计分之和:阴性为 0 分,以 - 表示;弱阳性为 1 ~ 2 分,用 + 表示;阳性为 3 ~ 4 分,用 ++ 表示;强阳性为 5 分或 5 分以上用 +++ 表示。

1.5 随访 采用门诊复查、信访及打电话的方式,随访 1 年,预后评价指标为 (1) 无进展生存期 (progression free survival, PFS): 患者开始治疗到肿瘤进展或死亡时间;(2) 总体生存时间 (overall survival time,

OS): 患者接受治疗到末次随访或死亡时间。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行分析,计量资料符合正态分布的数据均以  $\bar{x} \pm s$  表示,多组间比较采用方差分析,采用  $t$  检验;计数资料用例 (%) 表示,采用  $\chi^2$  检验;Pearson 法进行相关性分析;采用 Kaplan-Meier 对生存情况进行分析, $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 乳腺组织中 miR-144-3p、SGK3 mRNA 检测结果

乳腺癌组织中 miR-144-3p mRNA 表达量显著低于正常组 ( $P < 0.05$ ), SGK3 mRNA 表达量显著高于正常组 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

2.2 乳腺组织中 SGK3 蛋白表达情况 免疫组化结果显示 SGK3 在细胞核中出现,染色后出现浅棕黄色、棕黄色、黄褐色。见图 1。乳腺癌组织中 SGK3 蛋白阳性表达率显著高于正常组 ( $P < 0.05$ )。见表 2。

2.3 miR-144-3p mRNA、SGK3 mRNA 表达与临床病理参数的关系 乳腺癌组 miR-144-3p mRNA 的中位值是 0.31, 低于平均值作为低表达组共 74 例, 高于平均值为高表达组共 48 例。临床病理参数显示 miR-144-3p mRNA 与肿瘤大小、核分级、淋巴结转移、TNM 分期、Ki67、P53 相关, SGK3 mRNA 与核分级、Ki67、P53 相关, 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 3。

2.4 miR-144-3p mRNA 与 SGK3 蛋白相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示 miR-144-3p mRNA 与 SGK3 蛋白呈显著负相关 ( $r = -0.597, P = 0.030$ )。见图 2。

2.5 乳腺癌组织中 miR-144-3p、SGK3 表达与患者预后的关系 乳腺癌组织中 miR-144-3p、SGK3 表达与患者预后的关系以 Kaplan-Meier 曲线表示, miR-144-3p 高表达组 PFS、OS (21.23%、39.47%) 均高于低表达组 (19.68%、17.48%), SGK3 阴性表达组 PFS、

表 1 乳腺组织中 miR-144-3P mRNA 与 SGK3 mRNA 检测结果 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	miR-144-3P/U6	SGK3/ $\beta$ -actin
正常组	120	1.53 $\pm$ 0.24	0.31 $\pm$ 0.05
乳腺癌组	122	0.62 $\pm$ 0.13 *	0.73 $\pm$ 0.12 *

注:与正常组比较,\* $P < 0.05$ 。

表 2 乳腺组织中 SGK3 蛋白表达情况

组别	例数	SGK3(例)				阳性[例(%)]
		-	+	++	+++	
正常组	120	95	15	4	6	25(20.83)
乳腺癌组	122	49	37	22	14	73(59.83)
$\chi^2$ 值						34.770
P 值						0.000

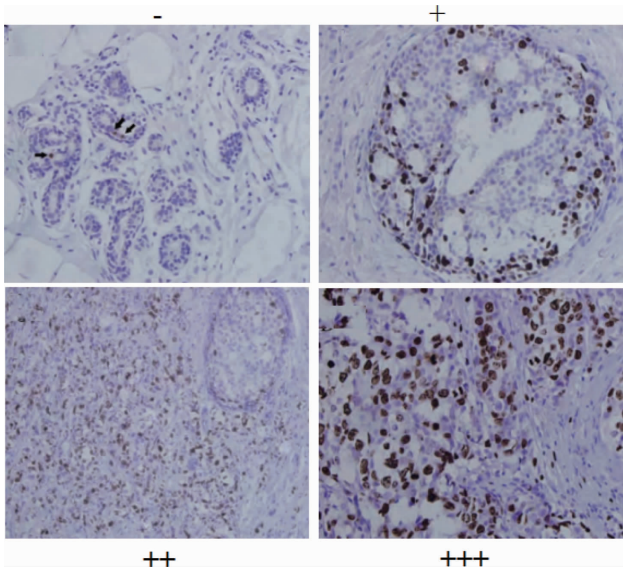


图 1 乳腺组织中 SGK3 蛋白表达情况 (免疫组化, ×400)

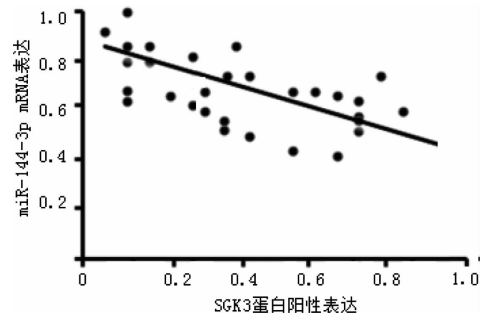
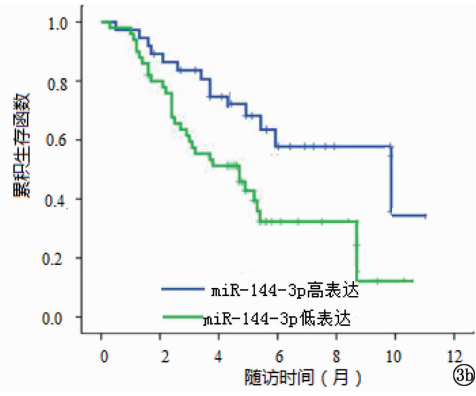
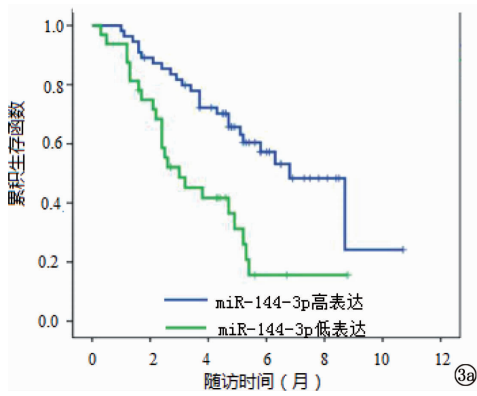
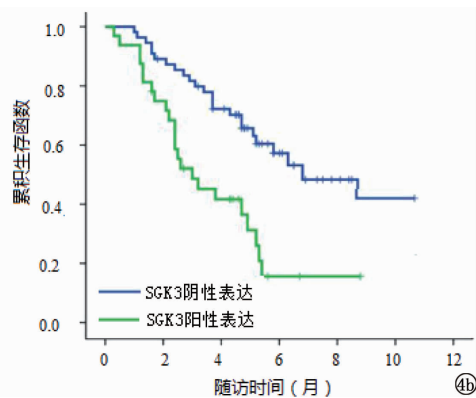
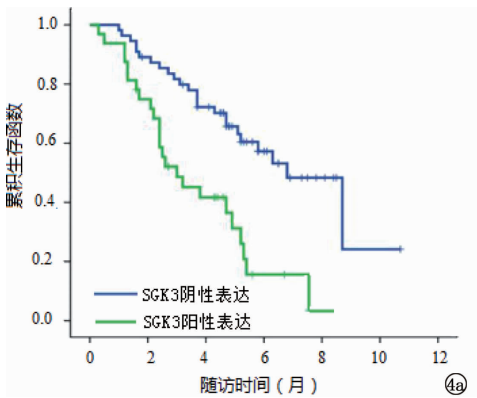


图 2 miR-144-3p 与 SGK3 相关性分析



注:3a:PFS 曲线;3b:OS 曲线。

图 3 乳腺癌患者 miR-144-3p 表达与 PFS、OS 的关系



注:4a:PFS 曲线;4b:OS 曲线。

图 4 乳腺癌患者 SGK3 表达与 PFS、OS 的关系

OS (23.27%、41.64%) 均高于低表达组 (9.79%、17.68%), 差异均有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 3、图 4。

### 3 讨论

乳腺癌是一种具有侵袭性、多变性及异质性的疾病,其发生发展与基因及蛋白的表达相关,miRNA 是一类内源性的小分子非编码 RNA 可与 mRNA 结合

并降解靶 mRNA 而促进细胞生长及增殖,在肿瘤发生过程中某些 miRNA 有可能是肿瘤治疗的靶基因<sup>[7]</sup>。研究表明,miRNA 是一类肿瘤抑制剂或致癌因素,在多种癌症的发病过程中发挥作用,miRNA 参与细胞代谢、分化发育等过程<sup>[8]</sup>。另有研究显示,乳腺癌与正常乳腺组织中 miRNA 表达量存在差异,表明 miRNA 与乳腺癌的发生密切相关<sup>[9]</sup>。因此,探讨 miRNA 表达水平对乳腺癌发病过程中的具体作用具

表 3 乳腺癌组织中 miR-144-3p、SGK3 mRNA 的表达与临床病理参数的关系 例 (%)

临床病理参数	miR-144-3p mRNA		$\chi^2$ 值	P 值	SGK3 mRNA		$\chi^2$ 值	P 值
	低表达 (n = 74)	高表达 (n = 48)			阴性 (n = 54)	阳性 (n = 68)		
年龄								
<52 岁	35 (68.63)	16 (31.37)	0.657	0.491	24 (47.06)	27 (52.94)	1.024	0.703
≥52 岁	39 (54.93)	32 (45.07)			30 (42.25)	41 (57.75)		
肿瘤大小 (mm)								
<25	38 (67.86)	18 (32.14)	8.813	0.032	29 (51.79)	27 (48.21)	0.701	0.890
≥25	36 (54.55)	30 (45.45)			34 (51.52)	32 (48.48)		
核分级								
I	12 (66.67)	6 (33.33)	15.271	0.000	12 (66.67)	6 (33.33)	18.930	0.000
II	32 (74.42)	11 (25.58)			28 (65.12)	15 (34.88)		
III	30 (49.18)	31 (50.82)			21 (34.43)	40 (65.57)		
淋巴结转移								
无	36 (52.17)	33 (47.83)	6.164	0.011	32 (46.38)	37 (53.62)	0.903	0.224
有	38 (71.70)	15 (28.30)			31 (58.49)	22 (41.51)		
TNM 分期								
I	19 (63.33)	11 (36.67)	12.215	0.005	18 (60.00)	12 (40.00)	1.038	0.532
II	38 (69.09)	17 (30.91)			21 (38.18)	34 (61.82)		
III	17 (45.95)	20 (54.05)			25 (67.57)	12 (32.43)		
Ki67								
-	40 (70.18)	17 (29.82)	1.027	0.000	44 (95.65)	2 (4.35)	0.633	0.000
+	34 (52.31)	31 (47.69)			16 (21.05)	60 (78.95)		
P53								
-	52 (67.53)	25 (32.47)	10.105	0.000	49 (63.64)	28 (36.36)	11.188	0.000
+	22 (48.89)	23 (51.11)			15 (33.33)	30 (66.67)		

有重要临床应用价值。

miR-144-3p 来源于第 11 号染色体的 miR-144/451 簇,能够在多种肿瘤或癌症细胞中发挥作用<sup>[10]</sup>。Xiao 等<sup>[11]</sup>研究表明,miR-144-3p 可通过下调 AT 丰富结合域 1A (ARID1A) 基因表达而促进肾透明细胞癌细胞的增殖、转移。长链非编码 RNA lncRNA 肺癌转移相关转录子 (MALAT1) 可通过 miR-144-3p 结合位点促进骨瘤等肿瘤细胞发生转移与增殖并参与各种生物学过程,说明 miR-144-3p 表达水平与肿瘤细胞数目相关<sup>[12]</sup>。研究显示,miR-144-3p 可抑制胰腺癌 PANC-1 细胞的增殖、迁移及侵袭<sup>[13]</sup>。Li 等<sup>[14]</sup>研究表明,miR-144-3p 可通过调节富含脯氨酸蛋白 11 的表达并通过促分裂原活化蛋白激酶信号通路而诱导胰腺癌细胞的细胞周期阻滞及细胞凋亡。目前 miR-144-3p 在乳腺癌中的研究较少,本研究通过 qRT-PCR 法检测乳腺癌组织及正常乳腺组织中 miR-144-3p 的表达水平,结果显示乳腺癌组中 miR-144-3p mRNA 表达量显著低于正常组,此外,根据 mRNA 表达量平均值分为低表达组与高表达组,观察其与临床病理参数关系,结果显示 miR-144-3p 的不同表达量与患者肿瘤大小、核分级、淋巴结转移、TNM 分期、Ki67 及 P53 相关,与年龄等无关,随着肿瘤细胞核分级、癌细胞转移,miR-144-3p 表达显著降低,差异均有统计学意义。其中乳腺癌组织中 Ki67 与 P53 表达水平可作为临床诊断及预后评估的重要参

数<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,miR-144-3p 与乳腺癌的发生发展过程相关且可作为评估乳腺癌患者病情进展的指标。

miR-144-3p 可调控细胞周期相关基因及细胞周期蛋白依赖性激酶 2 的表达,相关研究表明,在肝癌细胞中 miR-144-3p 表达显著下调,并推测 SGK3 为 miR-144-3p 的靶基因,可通过调节 SGK3 表达而抑制肿瘤生长与血管生成<sup>[16]</sup>。SGK3 是 SGK 家族新成员,同时也是 PI3K 信号转导通路的重要成员,作为细胞磷酸化级联反应的一个功能性交汇点<sup>[17]</sup>。PI3K 与 SGK3 的具体调控途径为信号通路的上游基因促使 3,4-二磷酸肌醇形成 3-磷酸肌醇,其可促进 SGK3 上调表达,过表达的 SGK3 可通过抑制调节基因及癌基因表达而形成肿瘤,同时促进肿瘤细胞的增殖、转移<sup>[18]</sup>。近来有关研究表明,SGK3 不仅可作为雄激素受体的靶点促使前列腺癌细胞增殖,同时能够促进雌激素介导的乳腺癌细胞存活<sup>[19]</sup>。本研究通过对正常乳腺组织与乳腺癌组织中 SGK3 mRNA 表达进行 qRT-PCR 法检测,结果显示,乳腺癌组织中 SGK3 mRNA 表达显著高于正常组,通过免疫组化检测发现 SGK3 蛋白阳性表达量显著高于正常组,且临床参数分析结果显示 SGK3 与核分级、Ki67、P53 表达相关,说明 SGK3 与乳腺癌的发生与进展有关,可作为预测乳腺癌患者的病情进展情况。同时本研究通过对 miR-144-3p 与 SGK3 进行相关性分析,结果显

示,miR-144-3p 与 SGK3 呈显著负相关,说明在乳腺癌组织中随着 miR-144-3p 表达水平降低,SGK3 表达水平升高,但在乳腺癌组织中是否为负调控关系有待进一步研究。

综上所述,miR-144-3p 在乳腺组织中呈下调表达,SGK3 则呈上调表达,且二者呈负相关并与患者预后相关,miR-144-3p 与 SGK3 表达水平可作为评估乳腺癌患者预后的指标。但本研究也存在一定的不足,并未从分子机制上分析二者的调控关系,有待进一步研究。

## 参考文献

- [1] 程学远,黄忠. miR-320 在乳腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(15):58-61.
- [2] Saito Y,Saito H,Liang G, et al. Epigenetic alterations and microRNA misexpression in cancer and autoimmune diseases: a critical review[J]. Clin Rev Allergy Immunol,2014,47(2):128-135.
- [3] Liu F,Chen N,Xiao R, et al. miR-144-3p serves as a tumor suppressor for renal cell carcinoma and inhibits its invasion and metastasis by targeting MAP3K8 [J]. Biochem Biophys Res Commun,2016,480(1):87-93.
- [4] Wang Y,Zhou D,Chen S. SGK3 is an androgen-inducible kinase promoting prostate cancer cell proliferation through activation of p70 S6 kinase and up-regulation of cyclin D1 [J]. Mol Endocrinol,2014,28(6):935-948.
- [5] 刘勇,杨海玉. 2015 版美国癌症协会乳腺癌筛查指南解读[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(4):275-278.
- [6] 刘新丽,杨聪颖,陈昊,等. 乙醛脱氢酶 1 在雌激素受体阴性浸润性乳腺癌中的表达及其预后意义[J]. 中华病理学杂志,2017,46(4):257-258.
- [7] Mullany LE, Herrick JS, Wolff RK, et al. MicroRNA-transcription factor interactions and their combined effect on target gene expression in colon cancer cases [J]. Genes Chromosomes Cancer,2018,57(4):192-202.
- [8] Blandino G,Fazi F,Donzelli S, et al. Tumor suppressor microRNAs: a novel non-coding alliance against cancer [J]. FEBS Lett,2014,588(16):2639-2652.
- [9] 刘洋,董毅龙. miRNA 在乳腺癌中作用的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志,2017,32(4):300-303.
- [10] Wang W,Zhou X,Wei M. MicroRNA-144 suppresses osteosarcoma growth and metastasis by targeting ROCK1 and ROCK2 [J]. Oncotarget,2015,6(12):10297-10308.
- [11] Xiao W,Lou N,Ruan H, et al. Mir-144-3p promotes cell proliferation, metastasis, sunitinib resistance in clear cell renal cell carcinoma by downregulating ARID1A [J]. Cell Physiol Biochem,2017,43(6):2420-2433.
- [12] Wang Y,Zhang Y,Yang T, et al. Long non-coding RNA MALAT1 for promoting metastasis and proliferation by acting as a ceRNA of miR-144-3p in osteosarcoma cells [J]. Oncotarget,2017,8(35):59417-59434.
- [13] 罗和生,陈小丽,田霞,等. MicroRNA-144-3p 在胰腺癌中的表达及其对胰腺癌侵袭转移的影响[J]. 胃肠病学和肝病学杂志,2018,27(1):47-50.
- [14] Li J,Sun P,Yue Z, et al. miR-144-3p induces cell cycle arrest and apoptosis in pancreatic cancer cells by targeting proline-rich protein 11 expression via the mitogen-activated protein kinase signaling pathway [J]. DNA Cell Biol,2017,36(8):619-626.
- [15] 谭敏华,雷伟华,胡志雄,等. 乳腺癌组织中 p53 和 Ki67 蛋白的表达及意义[J]. 广东医学,2017,38(z2):101-104.
- [16] Wu M,Huang C,Huang X, et al. MicroRNA-144-3p suppresses tumor growth and angiogenesis by targeting SGK3 in hepatocellular carcinoma [J]. Oncol Rep,2017,38(4):2173-2181.
- [17] 郭红艳,孙晓杰,李淑艳,等. 蛋白激酶 SGK3 与乳腺癌临床病理相关性研究[J]. 现代预防医学,2016,43(6):1142-1145.
- [18] Gasser JA, Inuzuka H, Lau AW, et al. SGK3 mediates INPP4B-dependent PI3K signaling in breast cancer [J]. Mol Cell,2014,56(4):595-607.
- [19] 郭红艳,孙晓杰,刘秀财,等. 蛋白激酶 SGK3 过表达对乳腺癌细胞株 MDA-MB-231 影响的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2016,23(24):1601-1606.

收稿日期:2018-07-25 修回日期:2018-08-22 编辑:王国品