

论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.12.006

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210531.1614.008.html\(2021-05-31\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20210531.1614.008.html(2021-05-31))

三阴乳腺癌中 *MIR892B* 和 *CDK1* 的基因拷贝数变异与患者恶性进展的相关性分析^{*}

王智辉¹,钟媚共²,孟子杰³,伍婉婷³,陈秋旋³,郑焱⁴,张鑫^{3△}

(1.广东省江门市中心医院肿瘤科 529030;2.广东省江门市妇幼保健院
药学部 529000;3.广东省江门市中心医院医学研究中心 529030;4.广东省人乳
头状瘤病毒(HPV)相关疾病分子诊断工程技术研究开发中心,广东潮州 521021)

[摘要] **目的** 探讨三阴乳腺癌(TNBC)中 *MIR892B* 和 *CDK1* 的基因拷贝数变异(CNV)与患者恶性进展的相关性。**方法** 从癌症基因组图谱数据库(TCGA)中,获得 153 例 TNBC 患者的全基因组 CNV 数据和预后数据。GISTIC2.0 软件分析肿瘤中全基因组 CNV 情况,筛选出 CNV 的热点基因,并与患者 5 年进展预后进行相关性分析。收集整理 2012 年 1 月至 2015 年 12 月在江门市中心医院就诊的 88 例 TNBC 患者资料,荧光定量 PCR 检测肿瘤组织中 *MIR892B* 和 *CDK1* 基因 CNV,并分析其与患者预后的相关性。**结果** TCGA 中全基因组区段的分析显示,3p26.1、10q21.2 和 19q12 在 32 例 5 年有进展患者肿瘤组织中明显扩增,6p21.1、11q13.4 和 Xq27.3 在 27 例无进展的患者肿瘤组织中明显扩增;4p13 和 12q24.32 在有进展患者肿瘤组织中明显缺失,13q22.2 和 19p13.3 在无进展患者肿瘤组织中有明显缺失。在 TCGA 及江门市中心医院样品中,仅有 *MIR892B*(Xq27.3)的扩增情况与 TNBC 患者 5 年发生进展事件相关,且 *MIR892B*(Xq27.3)的非扩增或 *CDK1*(10q21.2)扩增的 TNBC 患者 5 年生存预后较差($P<0.001$)。**结论** TNBC 中 *MIR892B* 和 *CDK1* 的基因 CNV 与患者恶性进展相关。

[关键词] 三阴乳腺癌;基因拷贝数变异;*MIR892B* 基因;*CDK1* 基因

[中图法分类号] R730.231 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)12-2007-06

Correlation between gene copy number variation of *MIR892B* and *CDK1* and malignant progression in triple negative breast cancer^{*}

WANG Zhihui¹,ZHONG Meigong²,MENG Zijie³,WU Wanting³,
CHEN Qiuxuan³,ZHENG Yan⁴,ZHANG Xin^{3△}

(1. Department of Oncology, Jiangmen Municipal Central Hospital, Jiangmen,
Guangdong 529030, China; 2. Department of Pharmacy, Jiangmen Municipal Maternity and
Child Health Care Hospital, Jiangmen, Guangdong 529030, China; 3. Central
Central Laboratory, Jiangmen Municipal Central Hospital, Jiangmen, Guangdong 529030, China;
4. Research and Development Center for Molecular Diagnosis Engineering Technology of
Human Papillomavirus Related Diseases of Guangdong Province, Chaozhou, Guangdong 521021, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the correlation between *MIR892B* and *CDK1* gene copy number variation (CNV) and malignant progression in triple-negative breast cancer (TNBC). **Methods** The whole genome CNV data and prognosis data in 153 cases of TNBC were obtained from the Cancer Genome Atlas (TCGA). The GISTIC2.0 software was used to analyze the whole genome CNV in the tumor for screening out the hotspot genes of CNV, and conducting the correlation analysis on the progress and prognosis of the patients within 5 years. The data in 88 cases of TNBC in the Jiangmen Municipal Central Hospital from January 2012 to December 2015 were collected and arranged. The fluorescence quantitative PCR was used to detect CNV of

^{*} **基金项目:**国家自然科学基金项目(81802918);中国博士后科学基金项目(2019M660206);广东省自然科学基金项目(2019A1515011565, 2018A030310007);广东省医学科研基金项目(B2020104);江门市基础与应用基础研究重点项目(2019030102430012905, 2020030103140008978)。

作者简介:王智辉(1979—),副主任医师,在读博士,主要从事肿瘤内科临床诊治及基础研究。 [△] **通信作者,** E-mail: zhangx45@mail3. sysu. edu. cn。

MIR892B and *CDK1* genes in tumor tissues, and their correlation with the prognosis of the patients was analyzed. **Results** The whole genome segments analysis in TCGA showed that 3p26.1, 10q21.2 and 19q12 were significantly amplified in the tumor tissues of 32 patients with progress within 5 years, while 6p21.1, 11q13.4 and Xq27.3 were significantly amplified in the tumor tissues of 27 patients with non-progress. 4p13 and 12q24.32 were significantly deleted in the tumor tissues of the patients with progression, while 13q22.2 and 19p13.3 were significantly deleted in the tumor tissues of the patients with non-progress. In TCGA and the samples of the Jiangmen Municipal Central Hospital, only the amplification situation of *MIR892B* (Xq27.3) was correlated with the progression events of TNBC patients within 5 years, moreover the five-year survival prognosis of the TNBC patients with non-amplified *MIR892B* (Xq27.3) or *CDK1* (10q21.2) amplification was worse ($P<0.001$). **Conclusion** CNV of *MIR892B* and *CDK1* in TNBC is correlated with the malignant progression of the patients.

[Key words] triple negative breast cancer; copy number variations; *MIR892B* gene; *CDK1* gene

乳腺癌(breast cancer)是最常见的女性特发恶性肿瘤,其发病率居首位,且呈上升趋势,严重威胁女性健康^[1-2]。按浸润性生长状态,可分为原位癌和浸润癌,并以浸润性乳腺导管癌(infiltrating ductal carcinoma of breast, IDC)为临床的主要病理类型^[3]。虽然外科手术依然是治疗浸润性乳腺癌的基础,但是对于进展期及复发转移的乳腺癌,化疗、内分泌治疗及靶向治疗等的系统治疗手段更为重要^[4]。然而,有类特殊亚型的乳腺癌——三阴乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)的肿瘤生物学特征更为恶性,且因缺少靶点,无法使用内分泌治疗药物及常规靶向药物,5年内发生术后进展情况较其他亚型严重^[5-6],是乳腺癌临床治疗中的瓶颈。临床诊治中, TNBC 属排除性分类,为雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)及人表皮生长因子受体(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)阴性, HER2 编码基因 *ERBB2* 无扩增的浸润性乳腺癌^[3]。研究指出^[3,5,7], TNBC 占全部浸润性乳腺癌的 10%~20%,我国及非洲裔人 TNBC 的比例较其他国家或种族高。在预后观察中, TNBC 的特点是有较高的 5 年内进展率(约 25%),而较为稳定的长期(10~20 年)无进展率(约 70%)^[8],导致部分患者迅速进展的机制依然不清,也少见基因组拷贝数变异(copy number variations, CNV)在 TNBC 恶性进展中的作用报道。因此,本课题组将尝试利用全基因组 CNV 分析结合临床样品验证,找出与 TNBC 恶性进展相关的基因。

1 资料与方法

1.1 一般资料

参考本课题组已发表文献^[9], 下载癌症基因组图谱数据库(the cancer genome atlas, TCGA)中乳腺癌的基因组拷贝信息(由 Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0 芯片过滤得到)及对应样品的临床信息,数据库的更新下载时间为 2020 年 1 月 31

日。利用临床信息中 ER、PR 和 HER2 的免疫组织化学染色结果及 *ERBB2* DNA 原位杂交结果,筛选出 ER 和 PR 免疫组织化学为阴性,同时 HER2 免疫组织化学阴性或 *ERBB2* 非扩增的 TNBC 153 例。在 GenePattern 公共服务器平台(<https://genepattern.broadinstitute.org/>)上,利用 GISTIC 2.0 软件分析肿瘤组织的全基因组拷贝信息,其中原始拷贝数信息源自 TCGA 下载整理,参考基因组为人类 19 版基因组(human genome 19, hg19),探针标记的物理位点信息(Markers file)和 CNV 参照信息(CNV file)均整理自 SNP Array 6.0 的第 35 版本信息(<http://www.affymetrix.com/>);关键的运行参数均为默认,并分析 X 染色体的 CNV 情况。运行所得的关键数据:(1)每个探针标记位点的扩增或缺失情况,即 G 评分, G 评分的高低能综合反映该位点的扩增或缺失的深度和频率;(2)每个样品中单个基因的 CNV 情况,包括缺失、二倍体和扩增。

收集整理 2012 年 1 月至 2015 年 12 月在江门市中心医院就诊的 TNBC 患者 88 例资料,均为手术标本,鉴别诊断参考已发表文献及共识。

两群样品在性别、年龄、病理类型及 TNM 临床分期的分布差异均无统计学意义($P>0.05$),但在 5 年内的预后事件发生情况上有差异($P<0.001$),原因是 TCGA 的 5 年内随访并不完善,见表 1。

表 1 TCGA 及江门市中心医院 TNBC 患者的基本信息

项目	TCGA [n(%)]	江门市中心医院 [n(%)]	χ^2	P
性别			—	—
女	153(100.0)	88(100.0)		
男	0	0		
年龄			0.765	0.382
<55 岁	78(51.0)	50(56.8)		
≥55 岁	75(49.0)	38(43.2)		

续表 1 TCGA 及江门市中心医院 TNBC 患者的基本信息				
项目	TCGA [n(%)]	江门市中心医院 [n(%)]	χ^2	P
病理类型			0.245	0.620
浸润性导管癌	136(88.9)	80(90.9)		
其他类型	17(11.1)	8(9.1)		
T 分期			3.371	0.338
T ₁	40(26.1)	25(28.4)		
T ₂	93(60.8)	45(51.1)		
T ₃	15(9.8)	15(17.0)		
T ₄	5(3.3)	3(3.4)		
N 分期			0.540	0.910
N ₀	100(65.4)	60(68.2)		
N ₁	32(20.9)	15(17.0)		
N ₂	13(8.5)	8(9.1)		
N ₃	8(5.2)	5(5.7)		
M 分期			0.483	0.487
M0	150(98.0)	85(96.6)		
M1	3(2.0)	3(3.4)		
临床分期			2.826	0.419
I	28(18.3)	23(26.1)		
II	97(63.4)	48(54.5)		
III	25(16.3)	14(15.9)		
IV	3(2.0)	3(3.4)		
5 年进展事件			46.940	<0.001
进展	32(20.9)	38(43.2)		
无进展	27(17.6)	36(40.9)		
无法确定	94(61.4)	14(15.9)		

—:无数据。

1.2 qPCR 检测石蜡标本的 CDK1 基因和 MIR892B 基因 CNV

参考本课题组已发表文献^[9],调取患者手术标本中肿瘤成分 70% 的石蜡组织,10 μm 厚度切片 4 张。按 GeneRead DNA FFPE 试剂盒操作说明书提取石蜡切片的 DNA;利用 TaqMan Copy Number Assay 的荧光定量 PCR 引物 Hs02504302_cn 检测 CDK1 基因拷贝数,引物 Hs05702773_cn 检测 MIR892B 基因拷贝数,其中内参引物为 TaqMan Copy Number Reference Assay RNase P,二倍体参考样品为健康人血浆白膜层样品,扩增试剂盒为 TaqMan Fast Advanced Master Mix,按说明书在 CFX96 荧光定量 PCR 仪中检测。规定样品中目标基因的相对拷贝数检测值小于 0.75 为缺失,大于 1.50 为扩增,其余为二倍体。

1.3 统计学处理

采用 GraphPad Prism7.0 统计软件进行分析。

计数资料以频数表示,采用 χ^2 检验或 Fisher's 精确检验;生存分析采用 Kaplan-Meier 分析方法及 log-rank 检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义($P<0.05$)。

2 结 果

2.1 TCGA 中 TNBC 预后相关的扩增区段分析

通过 GISTIC 2.0 软件分别对 TCGA 中 27 例 5 年无进展和 32 例 5 年有进展的 TNBC 患者肿瘤组织进行全基因组 CNV 分析,结果显示 3p26.1、10q21.2 和 19q12 在有进展肿瘤组织中明显扩增,6p21.1、11q13.4 和 Xq27.3 在无进展肿瘤组织中明显扩增,见图 1。

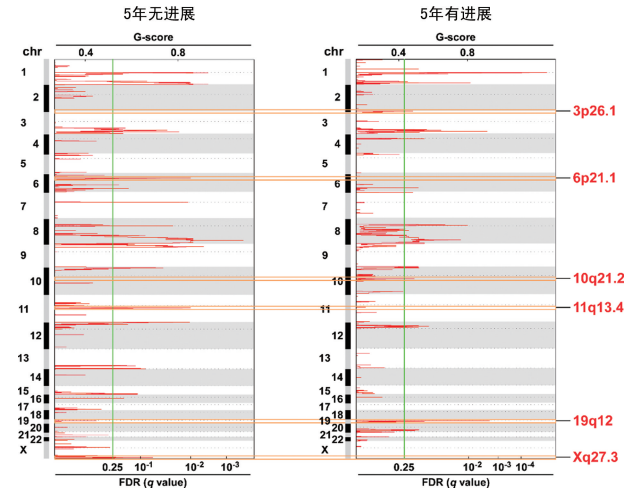


图 1 TCGA 中 TNBC 预后相关的扩增区段分析

2.2 TCGA 中 TNBC 预后相关的缺失区段分析

32 例 5 年有进展患者肿瘤组织存在明显缺失情况的染色体区段为 4p13 和 12q24.32,在 27 例 5 年无进展患者肿瘤组织中发生明显缺失的为 13q22.2 和 19p13.3,见图 2。

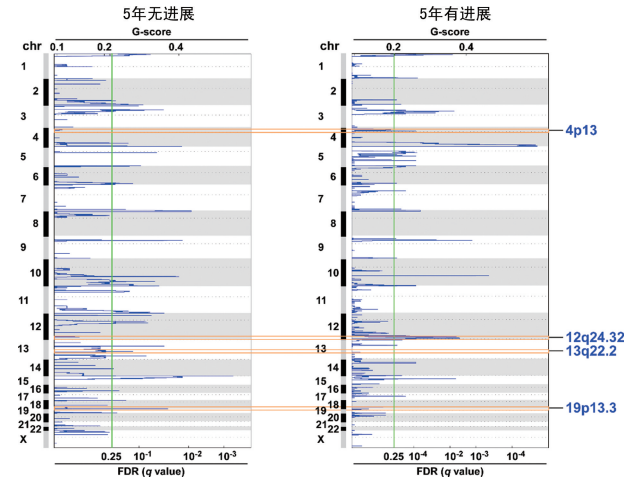


图 2 TCGA 中 TNBC 预后相关的缺失区段分析

2.3 TCGA 中各 CNV 热点基因与 5 年进展事件的相关性

利用 IGV 软件并结合文献报道,确定各区段的扩

增或缺失关键基因:3p26.1 为碱性螺旋-环-螺旋家族成员基因 *E40(BHLHE40)*、6p21.1 为细胞周期蛋白 D3(*CCND3*)、10q21.2 为细胞周期蛋白依赖性激酶 1 (*CDK1*)、11q13.4 为微小 RNA-139 (*MIR139*)、19q12 为细胞周期蛋白 E1(*CCNE1*)、Xq27.3 为微小 RNA-892B(*MIR892B*)、4p13 为泛素 C 末端水解酶 L1 (*UCHL1*)、12q24.31 为跨膜蛋白 132B (*TMEM132B*)、13q22.2 为泛素 C 末端水解酶 L3

(*UCHL3*) 和 19p13.3 为丝氨酸/苏氨酸激酶 11 (*STK11*)。只有 *MIR892B* 的扩增情况能够在 TCGA 中显著区分 TNBC 患者的 5 年无进展预后($\chi^2=4.300,P=0.038$)。进一步利用两两组合的方式显示,将 *MIR892B* 的非扩增或 *CDK1* 的扩增作为阳性指标,能更好地区分 TNBC 患者的 5 年无进展预后($P=0.008$),见表 2。

表 2 TCGA 中各 CNV 热点基因与 5 年内进展事件的相关性[n(%)]

项目	区段	分类	无进展组(n=27)	进展组(n=32)	χ^2	P
<i>BHLHE40</i>	3p26.1	扩增	10(37.0)	8(25.0)	1.001	0.317
		非扩增	17(63.0)	24(75.0)		
<i>CCND3</i>	6p21.1	扩增	18(66.7)	14(43.8)	3.099	0.078
		非扩增	9(33.3)	18(56.3)		
<i>CDK1</i>	10q21.2	扩增	9(33.3)	10(31.3)	0.029	0.865
		非扩增	18(66.7)	22(68.8)		
<i>MIR139</i>	11q13.4	扩增	9(33.3)	6(18.8)	1.643	0.200
		非扩增	18(66.7)	26(81.3)		
<i>CCNE1</i>	19q12	扩增	13(48.1)	17(53.1)	0.145	0.703
		非扩增	14(51.9)	15(46.9)		
<i>MIR892B</i>	Xq27.3	扩增	11(40.7)	5(15.6)		0.041*
		非扩增	16(59.3)	27(84.4)		
<i>UCHL1</i>	4p13	缺失	16(59.3)	14(43.8)	1.409	0.235
		非缺失	11(40.7)	18(56.3)		
<i>TMEM132B</i>	12q24.31	缺失	13(48.1)	14(43.8)	0.114	0.736
		非缺失	14(51.9)	18(56.3)		
<i>UCHL3</i>	13q22.2	缺失	15(55.6)	14(43.8)	0.817	0.366
		非缺失	12(44.4)	18(56.3)		
<i>STK11</i>	19p13.3	缺失	14(51.9)	15(46.9)	0.146	0.701
		非缺失	13(48.1)	17(53.1)		
<i>MIR892B+CDK1</i>		阳性	19(70.4)	31(96.9)		0.008*
		阴性	8(29.6)	1(3.1)		

*:Fisher's 精确检验。

2.4 TCGA 中 *CDK1* 和 *MIR892B* CNV 与患者无进展预后的相关性

将 *MIR892B* 的非扩增或 *CDK1* 的扩增患者定义为指标阳性组($n=115$),余下的为指标阴性组($n=26$),指标阳性组的无进展预后要明显差于指标阴性组($P=0.010$),见图 3。

2.5 江门市中心医院样品中 *CDK1* 和 *MIR892B* CNV 与 5 年进展事件的相关性

在江门市中心医院样品中分别检测了 *CDK1* 和 *MIR892B* 的 CNV,只有 *MIR892B* 的扩增情况能够显著区分患者的 5 年无进展预后($\chi^2=4.616,P=0.032$),将 *MIR892B* 的非扩增或 *CDK1* 的扩增作为

阳性指标,能更好地区分 TNBC 患者的 5 年无进展预后($P<0.001$),见表 3。

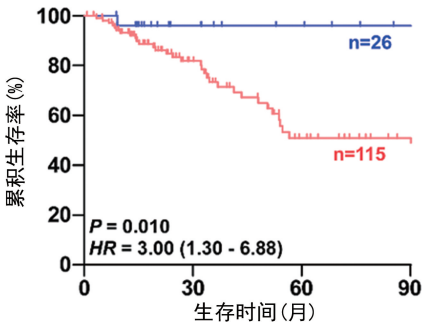


图 3 TCGA 中无进展预后曲线图

表 3 CDK1 和 MIR892B 的拷贝数变异与 5 年进展事件的相关性[n(%)]

项目	区段	分类	无进展组(n=36)	进展组(n=38)	χ^2	P
CDK1	10q21.2	扩增	6(16.7)	18(47.4)	1.891	0.169
		非扩增	30(83.3)	20(52.6)		
MIR892B	Xq27.3	扩增	16(44.4)	8(21.1)	4.616	0.032
		非扩增	20(55.6)	30(78.9)		
MIR892B+CDK1		阳性	22(61.1)	36(94.7)		<0.001*
		阴性	14(38.9)	2(5.3)		

* :Fisher’s 精确检验。

2.6 江门市中心医院样品中 CDK1 和 MIR892B CNV 与患者无进展预后的相关性

在江门市中心医院 TNBC 患者的癌组织中,将 MIR892B 的非扩增或 CDK1 的扩增患者定义为指标阳性组(n=68),余下的为指标阴性组(n=20),指标阳性组的无进展预后明显差于指标阴性组(P=0.001),见图 4。

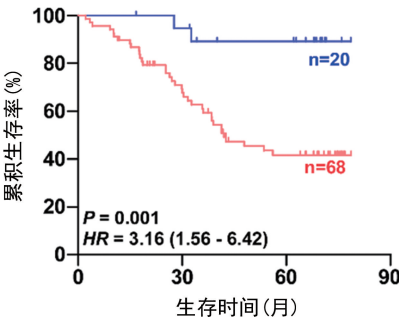


图 4 江门市中心医院样品中无进展预后曲线图

3 讨 论

近二十年来,精准医学从概念逐步走到临床,乳腺癌的诊治就是其发展的范例之一;将分子特征检测技术与传统肿瘤病理诊断相结合,有力地推动了乳腺癌的精准诊治,成熟的乳腺癌分子特征主要包括了关键驱动基因的突变、CNV 及蛋白产物的异常表达等。在关键驱动基因的 CNV 中,癌基因 ERBB2 的扩增在乳腺癌中最具有临床意义,一方面,ERBB2 的扩增是明确的乳腺癌患者不良预后的标志物,是癌蛋白 HER2 过表达的主要原因^[10];另一方面,针对 HER2 蛋白为靶点的曲妥珠单抗,在治疗转移性 HER2 过表达型乳腺癌中疗效确切,能有效延长相适应分型患者的生存时间,而 ERBB2 的扩增检测是重要的伴随诊断检查^[11]。但是对于 TNBC,暂时未见可以用于诊治的关键驱动基因 CNV 特征,探讨与 TNBC 预后相关的 CNV 具有潜在的临床应用开发价值。

一般认为,肿瘤基因组中发生扩增的区段一般包含了重要的癌基因,而缺少的区段则往往含有关键的抑癌基因^[12]。利用基因组浏览器及文献调研,笔者分别确定了各个区段的热点基因,在进展组中发生明显扩增的是与细胞周期运行密切相关的 CDK1

(10q21.2)和 CCNE1 (19q12)^[13],被证实与乳腺转移密切相关的转录因子 BHLHE40 (3p26.1)^[14],发生明显缺失的有泛素化途径相关基因 UCHL1 (4p13)和跨膜蛋白 TMEM132B (12q24.31);在无进展组中发生明显扩增的是周期相关蛋白 CCND3 (6p21.1)和两个明确的起抑癌作用的 MIR139 (11q13.4)^[15]、MIR892B (Xq27.3)^[16],发生明显缺失的为泛素化途径相关基因 UCHL3 (4p13)和蛋白激酶 STK11 (19p13.3)。预后相关性分析发现,仅 MIR892B 的非扩增与 TNBC 患者 5 年进展预后相关,且 MIR892B 扩增及 CDK1 非扩增的 TNBC 患者具有好的无进展预后,而这一结果在江门市中心医院样品中得到了验证,表明了 MIR892B 的扩增是 TNBC 患者好的预后相关因子,而 CDK1 的扩增是 TNBC 患者差的预后相关因子。CDK1 作为细胞周期调控相关蛋白,在 S 期与 Cyclin A 结合参与细胞 S~G₂ 期转换,在 G₂ 期与 Cyclin B 结合参与细胞 G₂~M 期转换,是肿瘤细胞周期运行及增殖的关键蛋白,也是新型抗肿瘤药物开发的重要靶点^[17],但是关于 CDK1 的 CNV 在恶性肿瘤中的诊断报道较少。本研究发现,CDK1 的扩增能影响 TNBC 患者预后,但相关性较 MIR892B 的非扩增差,提示在 TNBC 恶性进展中 MIR892B 的作用更明显。

在前期研究中,笔者率先报道^[16]了 miR-892b 在乳腺癌组织及细胞中表达明显下调,且其表达越低患者的临床分期越高、生存预后越差;在体内外实验中,抑制 miR-892b 能促进乳腺癌细胞的增殖、侵袭、皮下成瘤及肺定殖生长,过表达则起抑制作用,其作用机制可能与 miR-892b 能同时靶向抑制维持 NF-κB 通路激活的负调控因子 TRAF2、TAB3 和 TAK1 有关。前期,笔者观察到 miR-892b 编码基因 MIR892B 的启动子位置有甲基化位点,其在乳腺癌中低表达的原因与启动子甲基化有关^[16],而本研究显示,MIR892B (Xq27.3)在 TNBC 肿瘤组织中存在扩增,而 MIR892B (Xq27.3)的扩增是与 TNBC 好的预后相关,进一步说明了 miR-892b 的低表达与乳腺癌特别是 TNBC 患者差的预后相关。近期,在非小细胞肺癌

中笔者观察到具有抑癌活性的肝性白血病因子(hepatic leukemia factor, HLF),其低表达同时受编码基因的 CNV 和启动子甲基化水平调控,综合两因素的联合指标更能反映 HLF 的表达水平^[9]。MIR892B 的 CNV 与启动子甲基化的联合指标是否能预测 TN-BC 患者的预后是课题组后续的研究方向。

参考文献

- [1] SIEGEL R L, MILLER K D, JEMAL A. Cancer statistics, 2019[J]. CA Cancer J Clin, 2019, 69(1):7-34.
- [2] 陈万青, 郑荣寿, 张思维, 等. 2013 年中国恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤, 2017, 26(1): 1-7.
- [3] 袁中玉, 王树森, 高岩, 等. 305 例三阴乳腺癌患者的临床特征及预后因素分析[J]. 癌症, 2008, 27(6):561-565.
- [4] 赵翠翠, 刘红. 年轻乳腺癌的分子生物学发病机制[J]. 肿瘤防治研究, 2020, 47(3):213-217.
- [5] DENT R, TRUDEAU M, PRITCHARD K I, et al. Triple-negative breast cancer: clinical features and patterns of recurrence[J]. Clin Cancer Res, 2007, 13(15):4429-4434.
- [6] GOLDBIRSCHE A, WOOD W C, COATES A S, et al. Strategies for subtypes—dealing with the diversity of breast cancer: highlights of the st. gallen international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer 2011[J]. Ann Oncol, 2011, 22(8):1736-1747.
- [7] 尚柳彤, 杨家斐, 卢晶, 等. 磁共振扩散加权成像表观扩散系数与肿块型浸润性乳腺癌分子亚型的相关性[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(10): 1410-1414.
- [8] 陈美慧, 钟媚共, 蒋旭, 等. 乳腺癌基因分型与患者临床病理及预后的关系[J]. 肿瘤防治研究, 2018, 45(10):752-757.
- [9] CHEN J, LIU A, LIN Z, et al. Downregulation of the circadian rhythm regulator HLF promotes multiple-organ distant metastases in non-small cell lung cancer through PPAR/NF-kappaB signaling[J]. Cancer Lett, 2020, 482(1):56-71.
- [10] ZHANG G, WANG Y, CHEN B, et al. Characterization of frequently mutated cancer genes in Chinese breast tumors: a comparison of Chinese and TCGA cohorts[J]. Ann Transl Med, 2019, 7(8):179.
- [11] CAMERON D, PICCART-GEBHART M J, GELBER R D, et al. 11 years' follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive early breast cancer: final analysis of the HERceptin Adjuvant (HERA) trial[J]. Lancet, 2017, 389(10075):1195-1205.
- [12] HANAHAN D, WEINBERG R A. Hallmarks of cancer: the next generation[J]. Cell, 2011, 144(5):646-674.
- [13] ZHAO Z M, YOST S E, HUTCHINSON K E, et al. CCNE1 amplification is associated with poor prognosis in patients with triple negative breast cancer[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):96.
- [14] SETHURAMAN A, BROWN M, KRUTILINA R, et al. BHLHE40 confers a pro-survival and pro-metastatic phenotype to breast cancer cells by modulating HBEGF secretion[J]. Breast Cancer Res, 2018, 20(1):117.
- [15] HUA W, SA K D, ZHANG X, et al. MicroRNA-139 suppresses proliferation in luminal type breast cancer cells by targeting Topoisomerase II alpha[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2015, 463(4):1077-1083.
- [16] JIANG L, YU L, ZHANG X, et al. miR-892b silencing activates NF-kappaB and promotes aggressiveness in breast cancer[J]. Cancer Res, 2016, 76(5):1101-1111.
- [17] ASGHAR U, WITKIEWICZ A K, TURNER N C, et al. The history and future of targeting cyclin-dependent kinases in cancer therapy[J]. Nat Rev Drug Discov, 2015, 14(2):130-146.

(收稿日期:2020-09-05 修回日期:2021-03-20)