

论 著

术前DCE-MRI联合miR-34a在乳腺癌术后复发转移危险度分层中作用研究*

肖 虎 戴帆琦 程 涛
惠 鹏*

安康市中心医院 (陕西 安康 725000)

【摘要】目的 研究术前动态增强磁共振成像(DCE-MRI)联合微小RNA-34a(miR-34a)在乳腺癌术后复发转移危险度分层中作用。**方法** 选取2018年4月~2021年5月276例乳腺癌患者,术前均行DCE-MRI检查,采用实时荧光定量PCR法检测术前血清miR-34a表达,根据术后1年是否发生复发转移分为高危组(发生复发转移)、低危组(未发生复发转移),比较两组术前DCE-MRI特征和血流动力学参数[血浆容积分数(Vp)、达峰时间(TTP)、速率常数(Kep)、对比剂最大浓度值(Max Slope)、时间信号强度曲线下面积(AUC)、时间信号强度曲线最大斜率值(Max Cone)]、血清miR-34a,采用多因素Logistic回归分析术后复发转移的相关影响因素,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析术前DCE-MRI、miR-34a及联合评估复发转移危险度的价值。**结果** 高危组病灶内部强化特征、病灶边缘、背景实质强化、全乳血管增加程度、时间信号强度曲线类型、病灶形态与低危组比较,差异无统计学意义($P>0.05$);高危组Max Slope、AUC、Max Cone低于低危组,差异有统计学意义($P<0.05$);高危组血清miR-34a低于低危组,差异有统计学意义($P<0.05$);多因素Logistic回归分析显示,Max Slope、AUC、Max Cone、miR-34a与术后复发转移独立相关($P<0.05$);绘制ROC曲线显示,Max Slope、AUC、Max Cone、miR-34a预测术后复发转移的ROC曲线下面积为0.745、0.792、0.771、0.762,四者联合的ROC曲线下面积为0.930。**结论** Max Slope、AUC、Max Cone、miR-34a均与乳腺癌术后复发转移有关,术前联合进行DCE-MRI和miR-34a检测,可早期无创、准确地预测患者术后复发转移的风险,从而指导临床后续的管理,提高患者生存期。

【关键词】 DCE-MRI; miR-34a; 乳腺癌;
术后复发转移; 危险度; 预测价值

【中图分类号】 R737.9

【文献标识码】 A

【基金项目】 陕西省医学科学研究课题计划
(2019JM2114)

DOI:10.3969/j.issn.1672-5131.2023.12.026

The Role of Preoperative DCE-MRI Combined with miR-34a in Risk Stratification of Postoperative Recurrence and Metastasis of Breast Cancer*

XIAO Hu, DAI Fan-Qi, CHENG Tao, HUI Peng*

Ankang Central Hospital, Ankang 725000, Shaanxi Province, China

ABSTRACT

Objective To investigate the role of preoperative dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging (DCE-MRI) combined with microRNA-34a (miR-34a) in risk stratification of postoperative recurrence and metastasis of breast cancer. **Methods** A total of 276 breast cancer patients from April 2018 to May 2021 were selected. All patients underwent DCE-MRI examination before operation, and real-time quantitative PCR was used to detect the expression of miR-34a in serum before operation. According to whether recurrence and metastasis occurred 1 year after operation The patients were divided into high-risk group (with recurrence and metastasis) and low-risk group (without recurrence and metastasis). The preoperative DCE-MRI characteristics and hemodynamic parameters (plasma volume fraction (Vp), time to peak (TTP), Rate constant (Kep), maximum concentration of contrast agent (Max Slope), area under the time signal intensity curve (AUC), time signal intensity curve maximum slope value (Max Cone)), serum miR-34a, using multivariate logistic regression analysis The related influencing factors of postoperative recurrence and metastasis were analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC) to analyze the value of preoperative DCE-MRI, miR-34a and combined risk assessment of recurrence and metastasis. **Results** Compared with the low-risk group, there was no significant difference in the internal enhancement characteristics, lesion margin, background parenchymal enhancement, degree of whole breast blood vessel increase, time signal intensity curve type, and lesion morphology between the high-risk group and the low-risk group ($P>0.05$), AUC and Max Cone were lower than those in the low-risk group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); the serum miR-34a in the high-risk group was lower than that in the low-risk group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). It showed that Max Slope, AUC, Max Cone, and miR-34a were independently correlated with postoperative recurrence and metastasis ($P<0.05$); Drawing the ROC curve showed that the areas under the ROC curve of Max Slope, AUC, Max Cone, and miR-34a for predicting postoperative recurrence and metastasis were 0.745, 0.792, 0.771, and 0.762, and the area under the ROC curve of the combination of the four was 0.930. **Conclusion** Max Slope, AUC, Max Cone and miR-34a are all related to the recurrence and metastasis of breast cancer after surgery. The combined detection of DCE-MRI and miR-34a before surgery can predict the risk of postoperative recurrence and metastasis of patients non-invasively and accurately at an early stage. Thereby guiding clinical follow-up management and improving patient survival.

Keywords: DCE-MRI; miR-34a; Breast Cancer; Postoperative Recurrence and Metastasis; Risk; Predictive Value

乳腺癌发病率高居我国女性恶性肿瘤首位,具有发病增速快、年轻化等特点,是女性癌症死亡的主要原因之一^[1]。目前手术是乳腺癌的主要治疗手段,但部分患者治疗后仍可能出现复发转移,影响患者生命周期与生存质量,若术前能以无创性方法,准确预测患者术后复发转移的危险度,对指导临床随访管理、治疗等均具有重要意义^[2]。动态增强磁共振成像(dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging, DCE-MRI)是乳腺癌筛查常用的一种影像学工具,不仅能显示病灶形态学特征,还能通过注射造影剂,反映肿瘤内部血流动力学特征,无创评估病灶血管渗透性、血流灌注信息^[3]。与既往研究不同的是,本研究充分利用DCE-MRI扫描数据,又深度挖掘了每个不同期相肿瘤形态学特征,采用基于单期的形态学和基于多期图像的功能性血流动力学参数,用以探寻乳腺癌术后复发转移危险度的预测因子。微小RNA-34a(microRNA-34a, miR-34a)在体外细胞试验中被证实可影响乳腺癌中的细胞增殖、侵袭和迁移^[4]。且在临床研究中,乳腺癌组织中miR-34a表达量低于配对的癌旁组织,肿瘤分期越高,miR-34a表达量越低^[5]。而当前普遍认为,乳腺癌分期与患者病情转归相关,所以推测miR-34a可能与复发转移有关^[6]。基于此本研究探讨术前DCE-MRI联合miR-34a在乳腺癌术后复发转移危险度分层中作用,期待为乳腺癌患者术后管理提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年4月至2021年5月276例乳腺癌患者作为研究对象,均为女性,年龄33~79岁,平均(60.19±9.36)岁。

纳入标准: 符合乳腺癌诊断标准^[7];首次确诊,既往无相关治疗史;诊断时无远处转移;具有手术治疗指征;签署知情同意书。**排除标准:** 伴其他原发性恶性肿瘤者;假体植入等造成的MRI图像不能满足诊断要求者;有DCE-MRI检查禁忌症者;伴急性感染类疾病者;随访依从性较差者。以门诊方式随访1年,根据术后1年是否发生复发转移分

【第一作者】 肖 虎,男,主治医师,主要研究方向: 甲乳肿瘤。E-mail: pishus03225@21cn.com

【通讯作者】 惠 鹏,男,主治医师,主要研究方向: 甲乳胃肠肿瘤。E-mail: LCYxhp@163.com

为高危组(发生复发转移)、低危组(未发生复发转移)。

1.2 方法

1.2.1 DCE-MRI检测 就诊时采用1.5 T磁共振扫描仪(美国GE公司Excite HD),指导患者俯卧位于检查床上,8通道乳腺专用相控阵表面线圈,双乳自然下垂。启动设备开始扫描,常规三平面定位,平扫序列为双侧乳腺快速自旋回波矢状面T₂WI+脂肪抑制,层间距1mm,视野20×20cm,回波时间81ms,激励次数4次,层厚5mm,重复时间4040ms,矩阵320×224。之后做横轴面乳腺动态增强容积成像多期相动态增强磁共振,通过手背静脉注射美国通用电气药业的钆双胺对比剂,速率2.5mL/s,注射量0.1mmol/kg,连续无间隔扫描8次,视野36×36cm,回波时间2.9ms,激励次数0.8,层厚3.6mm,重复时间6.1ms,矩阵350×350,每个期相扫描时间58s。

分别由两名副主任医师阅片,根据乳腺影像报告和数据系统进行分析,包括病灶内部强化特征、病灶边缘、背景实质强化、全乳血管增加程度、时间信号强度曲线类型、病灶形态,采用美国GE AW4.3工作站绘制时间信号强度曲线,DCE-MRI特征的判断取两名副主任医师的一致意见作为最终结果,若两者有争议,可邀请主任医师协助判断,直至意见一致。并将扫描数据输入Omni-Kinetics软件,运用Reference region模型,参照选取病灶感兴趣区的对侧胸大肌,手动勾画感兴趣,软件自动生成DCE-MRI血流动力学参数:血浆容积分数(Vp)、达峰时间(TTP)、速率常数(Kep)、对比剂最大浓度值(Max Slope)、时间信号强度曲线下面积(AUC)、时间信号强度曲线最大斜率值(Max Cone)。

1.2.2 miR-34a检测 就诊时采集空腹肘静脉血5mL,使用实时荧光定量聚合酶链反应法检测血清miR-34a表达。取适量血标本,先提取RNA,再进行反转录,运用荧光定量聚合酶链反应仪(美国ABI公司,7500型)进行扩增反应,miR-34a上下游引物序列分别为5'-CGTCACCTCTTAGGCTTGGA-3'、5'-CATTGGTGTCGTTGTGCTCT-3',内参GAPDH上下游引物序列分别为5'-GAAGGTGAAGGTCGGAGTC-3'、5'-GAAGATGGTGATGGGATTTC-3',miR-34a表达量以相对内参表示。

1.3 统计学方法 采用SPSS 24.0软件,计数资料用n(%)表示,以 χ^2 检验,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,以t检验;采用多因素Logistic回归分析术后复发转移的相关影响因素,采用受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic, ROC)分析术前DCE-MRI、miR-34a及联合评估复发转移危险度的价值。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较 高危组年龄、肿瘤直径、患病侧、临床分期、体质量指数、术后辅助治疗、手术方式与低危组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

2.2 两组DCE-MRI特征比较 高危组病灶内部强化特征、病灶边缘、背景实质强化、全乳血管增加程度、时间信号强度曲线类型、病灶形态与低危组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2、图1-4。

表1 两组基线资料比较

组别	例数	年龄(岁)	肿瘤直径(cm)	患病侧		临床分期		
				左侧	右侧	I	II	III
高危组	23	58.67±9.49	3.82±1.19	11(47.83)	12(52.17)	3(13.04)	14(60.87)	6(26.09)
低危组	253	60.33±10.25	3.70±1.22	130(51.38)	123(48.62)	40(15.81)	154(60.87)	59(23.32)
χ^2/t		0.748	0.453		0.107		0.172	
P		0.445	0.651		0.744		0.918	

续表1

组别	例数	体质量指数(kg/m ²)	术后辅助治疗		手术方式		
			否	是	保乳术	改良根治术	全乳房切除术
高危组	23	23.77±0.91	2(8.70)	21(91.30)	1(4.35)	14(60.87)	8(34.78)
低危组	253	23.98±0.75	34(13.44)	219(86.56)	16(6.32)	145(57.31)	92(36.36)
χ^2/t		1.262		0.105		0.195	
P		0.208		0.746		0.907	

表2 两组DCE-MRI特征比较[n(%)]

组别	例数	病灶内部强化特征		病灶边缘			背景实质强化	
		非环形强化	环形强化	光整	不规则	星芒状	无或轻度	中度或明显
高危组	23	13(56.52)	10(43.48)	1(4.35)	21(91.30)	1(4.35)	17(73.91)	6(26.09)
低危组	253	150(59.29)	103(40.71)	15(5.93)	220(86.96)	18(7.11)	156(61.66)	97(38.34)
χ^2			0.067		0.371			1.353
P			0.796		0.831			0.243

续表2

组别	例数	全乳血管增加程度		时间信号强度曲线类型			病灶形态		
		轻中度	重度	流出型	流入型	平台型	圆或类圆形	分叶状	不规则形
高危组	23	9(39.13)	14(60.87)	9(39.13)	1(4.35)	13(56.52)	2(8.70)	3(13.04)	18(78.26)
低危组	253	137(54.15)	116(45.85)	130(51.38)	15(5.93)	108(42.69)	9(3.56)	40(15.81)	204(80.63)
χ^2			1.909		1.640			1.515	
P			0.167		0.441			0.469	

2.3 两组DCE-MRI血流动力学参数比较 高危组Max Slope、AUC、Max Cone低于低危组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

2.4 两组miR-34a表达比较 高危组血清miR-34a为(0.42 ± 0.11), 低危组为(0.92 ± 0.30)。高危组血清miR-34a低于低危组, 差异有统计学意义($t=7.933$, $P<0.001$)。

2.5 术后复发转移的多因素Logistic回归分析 多因素Logistic

回归分析显示, Max Slope、AUC、Max Cone、miR-34a与术后复发转移独立相关($P<0.05$)。见表4。

2.6 术前DCE-MRI、miR-34a及联合评估复发转移危险度的价值 绘制ROC曲线显示, Max Slope、AUC、Max Cone、miR-34a预测术后复发转移的ROC曲线下面积为0.745、0.792、0.771、0.762, 四者联合的ROC曲线下面积为0.930, 见图5、表5。

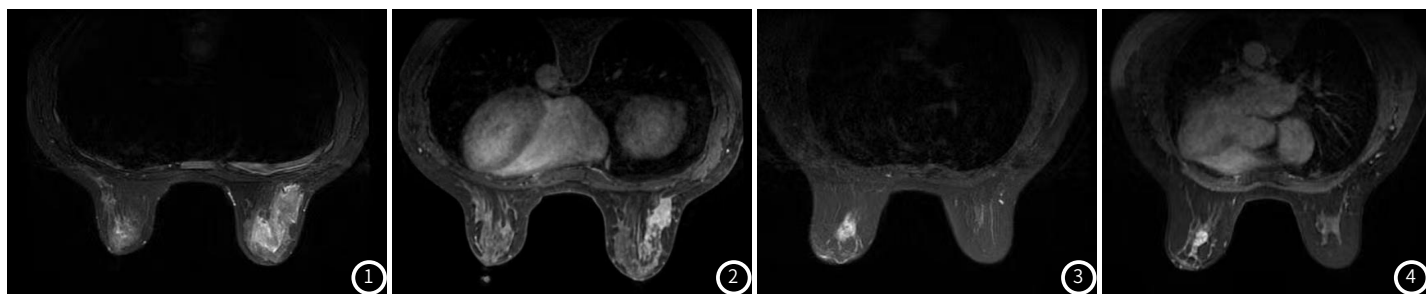


图1-图4 两组DCE-MRI特征; 比较高危组: 右乳后方、上方、外侧见多发结节状强化灶; 低危组: 左乳后上见不规则肿块样强化信号影呈段样分布延伸至乳头

表3 两组DCE-MRI血流动力学参数比较

组别	例数	Vp	TTP(min)	Kep(ml/min)	Max Slope(mmol/min)	AUC(mmol·min)	Max Cone(mmol)
高危组	23	0.43 ± 0.15	1.93 ± 0.37	0.08 ± 0.02	0.07 ± 0.02	0.17 ± 0.05	0.05 ± 0.01
低危组	253	0.39 ± 0.13	1.99 ± 0.42	0.08 ± 0.01	0.09 ± 0.03	0.27 ± 0.08	0.08 ± 0.02
t值		1.394	0.662	0.000	3.132	5.885	7.105
P值		0.164	0.509	1.000	0.002	<0.001	<0.001

表4 术后复发转移的多因素Logistic回归分析

影响因素	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
Max Slope	-1.186	0.306	15.031	0.305	0.102~0.914	<0.001
AUC	-1.230	0.357	11.871	0.292	0.113~0.756	<0.001
Max Cone	-0.850	0.264	10.356	0.428	0.186~0.983	<0.001
miR-34a	-0.761	0.181	17.667	0.467	0.249~0.877	<0.001

表5 ROC分析结果

指标	ROC曲线下面积	95%CI	cut-off值	敏感度(%)	特异性(%)	P
Max Slope	0.745	0.690~0.796	0.08mmol/min	82.61	57.31	<0.001
AUC	0.792	0.740~0.839	0.23mmol·min	91.30	50.59	<0.001
Max Cone	0.771	0.717~0.819	0.06mmol	86.96	56.92	<0.001
miR-34a	0.762	0.708~0.811	0.57	95.65	54.94	<0.001
联合	0.930	0.894~0.957		86.96	87.75	<0.001

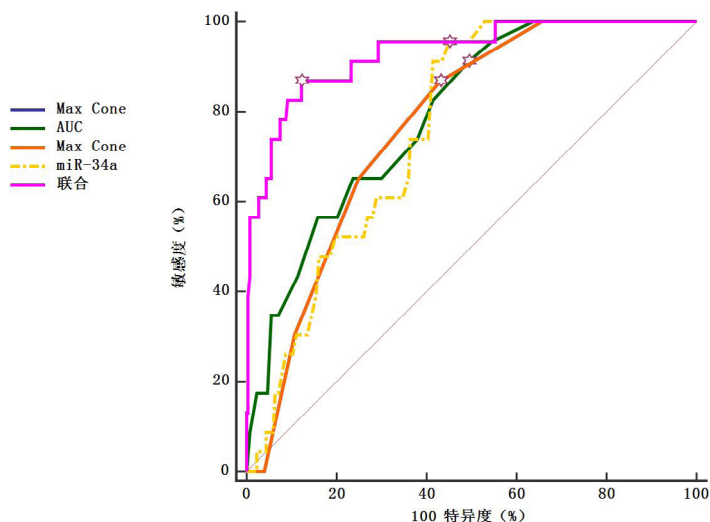


图5 术前DCE-MRI、miR-34a及联合评估复发转移危险度的价值

3 讨论

乳腺癌术后复发转移在临床并不少见,并成为影响手术患者生存期的一个重要原因,所以对此进行研究是必要的^[8]。本研究结果显示,高危组病灶内部强化特征、病灶边缘、背景实质强化、全乳血管增加程度、时间信号强度曲线类型、病灶形态与低危组比较,差异无统计学意义,与Lee J等^[9]研究结果相似,提示DCE-MRI形态学特征与乳腺癌术后复发转移无关,不能依赖DCE-MRI形态学特征对乳腺癌术后复发转移进行预测。

血管生成是乳腺癌细胞生长、增殖、侵袭的必要条件,且肿瘤新生血管情况与乳腺癌预后密切相关^[10]。DCE-MRI能通过定量参数Vp、Kep反映肿瘤血管渗透性,Vp、Kep越高肿瘤新生血管密度和管壁通透性越高,在乳腺恶性肿瘤中Vp、Kep值高于良性肿瘤^[11]。本研究结果显示,高危组Vp、Kep、TTP与低危组相似,提示Vp、Kep、TTP与乳腺癌术后复发转移无关,其原因可能有:首先本研究采用常规8期扫描,时间分辨率近似1min,所以选取了以对侧胸大肌作为参照的Reference region模型;其次注射造影前使用的是默认的组织增强前T1值,未行T1 mapping扫描,个体间的差异可能对Vp、Kep数值造成了影响。TTP为半定量参数,其获取是基于时间信号强度曲线,不受T1 mapping影响,可重复性良好。本研究高危组与低危组TTP亦相似,提示TTP与术后复发转移亦无关。

Max Slope可反映毛细血管通透性与组织血流灌注程度,其值越高,提示血供越丰富^[12]。AUC代表的是不同组织在动态增强过程一定时间内的血流灌注量,Max Cone越高,说明病灶内对比剂浓度越高,血供越丰富^[13]。本研究结果显示,高危组Max Slope、AUC、Max Cone低于低危组,且经多因素Logistic回归分析显示,Max Slope、AUC、Max Cone与术后复发转移独立相关。根据既往资料^[14],乳腺癌侵及淋巴管与引流静脉是术后复发转移的一个独立相关危险因素。而淋巴管与引流静脉受乳腺癌侵犯,可导致淋巴管与引流静脉阻塞,引起对比剂流入与回流受阻,使Max Slope、AUC、Max Cone降低,因此复发转移高危患者Max Slope、AUC、Max Cone低于低危患者。牛微等^[15]报道,乳腺癌晚期复发患者Max Slope、AUC、Max Cone大于早期复发患者,说明Max Slope、AUC、Max Cone与复发时间呈负相关关系,本研究结论与之存在相似之处。ROC分析显示,Max Slope、AUC、Max Cone预测术后复发转移的ROC曲线下面积为0.745、0.792、0.771,能为临床早期预测复发转移提供一定参考。

miR-34a上调可降低三阴性乳腺癌细胞活力、增殖和迁移,而下调miR-34a则可削弱对促癌物质的抑制作用,增加乳腺癌细胞的增殖与迁移率^[16-17]。本研究结果显示,高危组血清miR-34a低于低危组,是术后复发转移的相关独立影响因素。李琰等^[18]报道纳入了96例女性乳腺癌患者,发现发生复发转移患者血清miR-34a低氧未发生复发转移患者,本研究结论与之一致,佐证了miR-34a与乳腺癌复发转移有关。分析其原因,miR-34a降低患者,抑癌作用减弱,促癌物质大量表达,阻碍细胞凋亡,并加速细胞周期进程,使乳腺癌增殖侵袭性增强,从而增大患者复发转移的危险度^[19-20]。ROC分析显示,miR-34a预测复发转移的ROC曲线下面积为0.762,呈现出一定预测价值。同时联合ROC分析显示,Max Slope、AUC、Max Cone联合miR-34a的ROC曲线下面积为0.930,提示四者联合能提高预测价值,所以建议联合应用。值得注意的是,本研究高危组病例数较少,可能会因复发部位、药物动力学模型等因素,影响术前DCE-MRI参数与乳腺癌复发关系的判断,下一步仍需积累更多患者,进行深入的探讨。

综上,Max Slope、AUC、Max Cone、miR-34a均与乳腺癌术后复发转移有关,术前联合进行DCE-MRI和miR-34a检测,可早期无创、准确地预测患者术后复发转移的风险,从而指导临床后续的管理,提高患者生存期。

参考文献

- [1] Katsura C, Ogunmwoyi I, Kankam HK, et al. Breast cancer: presentation, investigation and management[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2022, 83(2): 1-7.
- [2] Nathanson SD, Detmar M, Padera TP, et al. Mechanisms of breast cancer metastasis[J]. Clin Exp Metastasis, 2022, 39(1): 117-137.
- [3] Zhou J, Zhang Y, Chang KT, et al. Diagnosis of benign and malignant breast lesions on DCE-MRI by using radiomics and deep learning with consideration of peritumor tissue[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 51(3): 798-809.
- [4] Ren Z, Xu Y, Wang X, et al. KCNQ10T1 affects cell proliferation, invasion, and migration through a miR-34a / Notch3 axis in breast cancer[J]. Environ Sci Pollut Res Int, 2022, 29(19): 28480-28494.
- [5] 赵艳丽, 刘钊, 张家新, 等. microRNA-34a与乳腺癌的临床病理相关性研究[J]. 蚌埠医学院学报, 2021, 46(10): 1412-1414.
- [6] Teichgraber DC, Guirguis MS, Whitman GJ. Breast cancer staging: updates in the AJCC cancer staging manual, 8th Edition, and current challenges for radiologists, from the AJR special series on cancer staging[J]. AJR Am J Roentgenol, 2021, 217(2): 278-290.
- [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(2019年版)[J]. 中国癌症杂志, 2019, 29(8): 609-679.
- [8] El Masri J, Phadke S. Breast cancer epidemiology and contemporary breast cancer care: a review of the literature and clinical applications[J]. Clin Obstet Gynecol, 2022, 65(3): 461-481.
- [9] Lee J, Kim SH, Kang BJ. Prognostic factors of disease recurrence in breast cancer using quantitative and qualitative magnetic resonance imaging (MRI) Parameters[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 7598.
- [10] Al Kwas H, Saaed I, Jank P, et al. How VEGF-A and its splice variants affect breast cancer development - clinical implications[J]. Cell Oncol (Dordr), 2022, 45(2): 227-239.
- [11] Kang SR, Kim HW, Kim HS. Evaluating the relationship between dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) parameters and pathological characteristics in breast cancer[J]. J Magn Reson Imaging, 2020, 52(5): 1360-1373.
- [12] Liu HL, Zong M, Wei H, et al. Differentiation between malignant and benign breast masses: combination of semi-quantitative analysis on DCE-MRI and histogram analysis of ADC maps[J]. Clin Radiol, 2018, 73(5): 460-466.
- [13] 胡利平, 文庆怡. MRI动态增强TIC曲线最大线性斜率值及DWI表现弥散系数值对乳腺良恶性病变的鉴别价值[J]. 实用癌症杂志, 2019, 34(12): 2001-2003.
- [14] Gennaro M, Meneghini E, Baili P, et al. High consistency between characteristics of primary intraductal breast cancer and subtype of subsequent ipsilateral invasive cancer[J]. Tumori, 2020, 106(1): 64-69.
- [15] 牛微, 罗娅红, 于韬, 等. 乳腺癌复发时间的临床病理因素及DCE-MRI预测价值研究[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(5): 774-779.
- [16] Zarredar H, Khamaneh AM, Firouzi A, Moudizaj F, et al. Terminalia catappa extract (TCE) reduces proliferation of lung and breast cancer cell by modulating miR-21 and miR-34a expressions[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2021, 22(4): 1157-1163.
- [17] Dang MN, Gomez Casas C, Day ES. Photoresponsive miR-34a/Nanoshell cONJUGATES enable light-triggered gene regulation to impair the function of triple-negative breast cancer cells[J]. Nano Lett, 2021, 21(1): 68-76.
- [18] 李琰, 潘华锋, 向泉, 等. 微小核糖核酸34a、糖类抗原15-3和糖类抗原125联合检测在乳腺癌复发转移监测中的价值[J]. 中华实验外科杂志, 2022, 39(1): 124-126.
- [19] Kapadia CH, Ioele SA, Day ES. Layer-by-layer assembled PLGA nanoparticles carrying miR-34a cargo inhibit the proliferation and cell cycle progression of triple-negative breast cancer cells[J]. J Biomed Mater Res A, 2020, 108(3): 601-613.
- [20] Han R, Zhao J, Lu L. MicroRNA-34a expression affects breast cancer invasion in vitro and patient survival via downregulation of E2F1 and E2F3 expression[J]. Oncol Rep, 2020, 43(6): 2062-2072.

(收稿日期: 2022-11-11)

(校对编辑: 孙晓晴)