

论 著  
(临床研究)

## miR-9-5p 在乳腺癌组织中的表达与生物信息学分析

林 慧, 陈佳菁, 郭志锋, 陈燕红, 邱建龙

**【摘要】 目的** 探讨 miR-9-5p 在乳腺癌组织中的表达及其与临床病理特征的关系, 预测 miR-9-5p 靶基因并分析其在乳腺癌进展中的作用。 **方法** 通过实时荧光定量 PCR 检测 83 例乳腺癌和癌旁正常组织中 miR-9-5p 的相对表达量。分析 miR-9-5p 表达水平与乳腺癌患者临床病理特征的关系。使用生物信息学方法预测 miR-9-5p 的靶基因并筛选关键节点基因, 并对靶基因进行富集分析。 **结果** miR-9-5p 在乳腺癌组织中的表达高于癌旁正常组织 [1.45 (0.41, 4.72) *vs* 1.01 (0.35, 3.68),  $P < 0.01$ ], 其表达水平与乳腺癌组织学级别、肿瘤大小、雌激素受体状态、孕激素受体状态、Ki67 增殖指数和分子分型有关 ( $P < 0.05$ ), 与年龄、肿瘤部位、TNM 分期、淋巴结转移情况和人表皮生长因子受体 2 状态无关 ( $P > 0.05$ )。miR-9-5p 在 80.95% (17/21) 的三阴性乳腺癌、32.56% (14/43) 的管腔型乳腺癌呈高表达, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。生物信息学方法预测的靶基因有 138 个, 并筛选出 SIRT1、BCL6、FOXP1 等关键节点基因。miR-9-5p 靶基因功能集中于细胞对激素刺激的反应、雄激素受体信号通路负调控、生长调控等方面。 **结论** miR-9-5p 过表达与乳腺癌进展关系密切, 参与激素受体相关的信号通路调控可能是重要的作用机制。

**【关键词】** miR-9-5p; 乳腺癌; 激素受体; 靶基因; 生物信息学**【中图分类号】** R737.9**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2023)01-0023-05**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2023.01.005

## Expression and bioinformatic analysis of miR-9-5p in breast cancer tissues

LIN Hui, CHEN Jiajing, GUO Zhifeng, CHEN Yanhong, QIU Jianlong

(Department of Pathology, the 910th Hospital of the Joint Logistics Support Force, PLA, Quanzhou 362000, Fujian, China)

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression level of miR-9-5p in breast cancer and its relationship with clinicopathological features, predict the target gene of miR-9-5p and analyze its role in the progression of breast cancer. **Methods** The relative expression of miR-9-5p in 83 cases of breast cancer and adjacent normal tissues was detected by real-time fluorescent quantitative PCR. The relationship between miR-9-5p expression level and clinicopathological features of breast cancer patients was analyzed. Bioinformatic methods were utilized to predict the target genes of miR-9-5p and screen the key node genes, and enrichment analysis of target genes was performed. **Results** The expression of miR-9-5p in breast cancer tissues was higher than that in adjacent normal tissues [1.45 (0.41, 4.72) *vs* 1.01 (0.35, 3.68),  $P < 0.01$ ]. The expression level was correlated with histological grade, tumor size, estrogen receptor status, progesterone receptor status, Ki67 proliferation index and molecular typing of breast cancer ( $P < 0.05$ ), but not with age, tumor location, TNM stage, lymph node metastasis and human epidermal growth factor receptor 2 status ( $P > 0.05$ ). MiR-9-5p was highly expressed in 80.95% (17/21) of triple-negative breast cancer and 32.56% (14/43) of luminal breast cancer, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). There are 138 target genes predicted by bioinformatic methods, and key node genes such as SIRT1, BCL6, FOXP1 were screened. The function of miR-9-5p target gene focuses on cellular response to hormone stimulation, negative regulation of androgen receptor signaling pathway, growth regulation and so on. **Conclusion** miR-9-5p overex-

pression is closely related to the progression of breast cancer, and the regulation of hormone receptor-related signaling pathways may be an important mechanism.

**基金项目:** 泉州市科技计划项目 (2018N132S)**作者单位:** 362000 泉州, 解放军联勤保障部队第九一〇医院  
病理科 (林 慧、陈佳菁、郭志锋、陈燕红、邱建龙)**通信作者:** 邱建龙, E-mail: qzeyqjl@sina.com**【Key words】** miR-9-5p; breast cancer; hormone receptor; target gene; bioinformatics

## 0 引言

乳腺癌是全球范围内女性最常见的恶性肿瘤,发病率仍在不断上升,严重威胁女性身心健康。乳腺癌的生物学行为具有高度异质性,有多种分型方法用于指导治疗和判断预后,实际工作中常根据雌激素受体(estrogen receptor, ER)、孕激素受体(progesterone receptor, PR)、人表皮生长因子受体 2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)和 Ki-67 的表达,分为管腔 A 型、管腔 B 型、HER2 过表达型和三阴性乳腺癌<sup>[1]</sup>。微小 RNA(microRNA, miRNA)是一类进化保守、大小约 22nt 的非编码单链 RNA,主要通过识别靶 mRNA 的 3'-非翻译区介导其降解或翻译抑制发挥调控作用,从而参与各种生理和病理过程<sup>[2]</sup>。miR-9-5p 在肝细胞癌、宫颈癌、胃癌等多种癌症中异常表达,参与肿瘤的发生、侵袭、转移等过程<sup>[3-5]</sup>。少量研究显示 miR-9-5p 与乳腺癌增殖转移、促血管生成、上皮-间质转化等生物学行为有关,但确切的作用机制仍不清楚<sup>[6]</sup>。本研究通过检测 miR-9-5p 在乳腺癌组织中的表达,分析其与临床病理特征的关系,采用生物信息学方法初步探讨其在肿瘤发生发展过程中的调控机制。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2017 年 1 月-2021 年 12 月期间我院行改良根治术的 83 例乳腺癌患者作为研究对象。纳入标准:①经病理组织学确诊;②有完整的临床病理资料,明确 ER、PR、HER2、Ki67 的表达状态。排除标准:①复发患者;②术前接受过新辅助治疗。患者均为女性,发病年龄为 27~81 岁,中位年龄为 48 岁,组织学类型包括非特殊型浸润性癌 70 例、伴有髓样特征的浸润性癌 9 例,化生性癌 4 例。本研究通过医院医学伦理委员会批准(批准号:院医伦 202220 号),患者均签署知情同意书。

**1.2 主要试剂和仪器** 石蜡组织切片总 RNA 提取试剂盒(DP439),购自北京天根生化科技公司;逆转录试剂盒(K1072),购自美国 APEX BIO 公司;荧光定量 PCR 试剂盒(Q111-02),购自南京诺唯赞生物科技公司;实时荧光定量 PCR 仪(型号 qTOWER3),购自德国 analytikjena 公司。

### 1.3 方法

**1.3.1 提取总 RNA 样本** 选取肿瘤切除后的

石蜡包埋组织,以距肿物边缘>2 cm 的正常组织作为对照组。将石蜡组织以 20  $\mu\text{m}$  厚度切片,取 4~6 片经二甲苯脱蜡后按照总 RNA 提取试剂盒说明书进行操作,离心柱洗脱出总 RNA。检测 RNA 溶液的吸光度,计算其浓度和纯度, A260/A280 比值在 1.8~2.1 之间方可用于 cDNA 的合成。

**1.3.2 逆转录** 在 RNase free 离心管中配制 20  $\mu\text{L}$  反应体系:总 RNA 10  $\mu\text{L}$ 、Oligo d(T)<sub>23</sub> VN 1  $\mu\text{L}$ 、随机引物 1  $\mu\text{L}$ 、miRNA 逆转录引物 0.2  $\mu\text{L}$ 、10 nM dNTP 1  $\mu\text{L}$ 、5 $\times$  First-Strand Buffer 4  $\mu\text{L}$ 、RNase Inhibitor 1  $\mu\text{L}$ 、Reverse Transcriptase 1  $\mu\text{L}$ 、RNase free Water 0.8  $\mu\text{L}$ 。miR-9-5p 逆转录引物序列:GTCGTATCCAGTGCAGGGTCCGAGG-TATTCGCACTGGATACGACTCATAC。反应条件为:25  $^{\circ}\text{C}$  5 min, 50  $^{\circ}\text{C}$  50 min, 75  $^{\circ}\text{C}$  15 min, 逆转录后得到 cDNA, 稀释 10 倍, -20  $^{\circ}\text{C}$  保存备用。

**1.3.3 实时荧光定量 PCR** PCR 扩增体系:cDNA 模板 2  $\mu\text{L}$ 、引物各 0.4  $\mu\text{L}$ 、2 $\times$  SYBR Green PCR Master Mix 10  $\mu\text{L}$ 、ddH<sub>2</sub>O 7.2  $\mu\text{L}$ 。miR-9-5p 上游引物:GCGCGTCTTTGGTTATCTAGCT, 下游引物:AGTG-CAGGGTCCGAGGTATT。反应条件:95  $^{\circ}\text{C}$  5 min; 95  $^{\circ}\text{C}$  15 s, 60  $^{\circ}\text{C}$  30 s, 72  $^{\circ}\text{C}$  15 s, 循环 45 次。记录 Ct 值, 以 U6 作为内参照, 采用 2<sup>- $\Delta\Delta\text{Ct}$</sup>  法进行相对定量分析。

**1.3.4 免疫组化染色判定标准** 乳腺癌分子分型参考文献[7], 采用 St Gallen 会议共识的免疫组织化学替代分型。ER、PR 染色定位于细胞核, 以 1% 作为阳性表达的临界值; HER2 表达以>10% 浸润癌细胞呈现强而完整的细胞膜染色(3+)为阳性, 2+ 的样本经荧光原位杂交检测存在 HER2 基因扩增为阳性, 0 和 1+ 为阴性<sup>[8]</sup>。ER、PR 和 Ki67 细胞阳性率  $\geq 20\%$  设为高表达, <20% 设为低表达。

**1.3.5 靶基因预测和富集分析** 使用 ENCORI 数据库(<https://starbase.sysu.edu.cn/index.php>)进行靶基因预测, 下载 miRNA-mRNA 相互作用文件, 筛选条件选择 TargetScan、miRmap、microT、miRanda 和 PicTar 数据库共同预测结果。应用 metascape 数据库(<https://metascape.org/gp/index.html#/main/step1>)对所预测的靶基因集合进行基因本体(Gene ontology, GO)分析、京都基因与基因组百科全书(Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes, KEGG)富集分析。

**1.3.6 编码蛋白互作网络分析** 应用 string 在线数据库(<https://cn.string-db.org/>)进行预测靶基因编码蛋白相互作用(protein-protein interaction, PPI)

网络分析。数据导入 Cytoscape 3.9.1 软件绘制 PPI 网络,使用 cytoHubba 插件筛选关键节点基因。

**1.4 统计学分析** 运用 SPSS 26.0 软件进行统计处理,偏态分布的计量资料以中位数和四分位数[  $M(Q_1, Q_3)$  ]表示,组间差异比较采用 Wilcoxon 符号秩检验。计数资料以例和百分率表示,进行  $\chi^2$  检验,多个样本两两比较使用 Bonferroni 校正法。以  $P \leq 0.05$  为差异具有统计学意义。

2 结 果

**2.1 miR-9-5p 表达水平与临床病理特征的关系** 乳腺癌组织中 miR-9-5p 的表达水平显著高于癌旁正常组织[ 1.45(0.41, 4.72) *vs* 1.01(0.35, 3.68),  $P < 0.01$  ]。以癌组织 miR-9-5p 表达水平的中位数为标准,表达量  $> 1.45$  的 41 例样本设为高表达组,其余设为低表达组。统计结果显示乳腺癌组织 miR-9-5p 的表达水平与组织学级别、肿瘤大小、Ki67 增殖指数有关,高表达组中组织学 3 级、直径  $> 2\text{cm}$ 、Ki67 增殖指数  $\geq 20\%$  的乳腺癌比例显著高于低表达组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。miR-9-5p 的表达水平在不同分子亚型的乳腺癌中总体比较差异具有统计学意义,两两比较则发现,三阴性乳腺癌表达水平高于管腔 A 型和 B 型乳腺癌,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),三阴性乳腺癌高表达比例虽然也高于 HER2 过表达型(80.95% *vs* 52.63%),但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。进一步分析其与激素受体表达的关系,发现 miR-9-5p 表达水平与 ER、PR 均呈负相关,乳腺癌 ER、PR 低表达组中的 miR-9-5p 表达水平较高( $P < 0.05$ )。此外,miR-9-5p 的表达水平在患者年龄、肿瘤部位、TNM 分期、淋巴结是否转移以及 HER2 状态等分组之间的差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

**2.2 miR-9-5p 靶基因预测和富集分析结果** 预测结果取交集后共筛选出 138 个靶基因,GO 分析提示 miR-9-5p 靶基因功能主要涉及细胞对激素刺激的反应、雄激素受体( androgen receptor, AR) 信号通路负调控、生长调控等生物学过程,见图 1。KEGG 分析结果显示 miR-9-5p 靶基因主要富集于细胞衰老、紧密连接、癌症转录失调等信号通路,见表 2。

**2.3 编码蛋白互作网络分析** PPI 分析结果显示,89 个靶基因的编码蛋白参与建立了 106 条直接连接,使用 cytoHubba 插件 EPC 算法筛选关键蛋白,其中去乙酰化酶 1( sirtuin 1, SIRT1)、B 细胞淋巴瘤因子 6( B-cell lymphoma 6, BCL6)、叉头框蛋白 P1

( forkhead box P1, FOXP1) 等评分较高,见图 2。

表 1 乳腺癌组织 miR-9-5p 表达水平与临床病理特征的关系[  $n( \%)$  ]

项目	<i>n</i>	高表达	低表达	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)				2.138	0.144
≤50	48	27(56.25)	21(43.75)		
>50	35	14(40.00)	21(60.00)		
部位				0.589	0.443
左侧	42	19(45.24)	23(54.76)		
右侧	41	22(53.66)	19(46.34)		
组织学级别				4.583	0.032
1 级、2 级	34	12(35.29)	22(64.71)		
3 级	49	29(59.18)	20(40.82)		
TNM 分期				1.264	0.532
I 期	18	7(38.89)	11(61.11)		
II 期	50	27(54.00)	23(46.00)		
III 期	15	7(46.67)	8(53.33)		
肿瘤大小(cm)				4.850	0.028
≤2	30	10(33.33)	20(66.67)		
>2	53	31(58.49)	22(41.51)		
淋巴结转移				0.579	0.447
阳性	46	21(45.65)	25(54.35)		
阴性	37	20(54.05)	17(45.95)		
分子分型				13.333	0.004
管腔 A 型	21	7(33.33)	14(66.67)		
管腔 B 型	22	7(31.82)	15(68.18)		
HER2 过表达型	19	10(52.63)	9(47.37)		
三阴性	21	17(80.95)	4(19.05)		
ER 表达				10.122	0.001
<20%	40	27(67.50)	13(32.50)		
≥20%	43	14(32.56)	29(67.44)		
PR 表达				4.332	0.037
<20%	58	33(56.90)	25(43.10)		
≥20%	25	8(32.00)	17(68.00)		
HER2 表达				0.018	0.893
阳性	33	16(48.48)	17(51.52)		
阴性	50	25(50.00)	25(50.00)		
Ki67 增殖指数				8.820	0.003
<20%	27	7(25.93)	20(74.07)		
≥20%	56	34(60.71)	22(39.29)		

表 2 miR-9-5p 预测靶基因 KEGG 通路分析结果

索引号	通路名称	log10( <i>P</i> )	基因
hsa04144	Endocytosis	-3.79	CAPZA1, RAB8A, NEDD4, CXCR4, PDCD6IP, ARFGEF2, LDLRAP1, RANBP2
hsa04120	Ubiquitin mediated proteolysis	-3.30	NEDD4, CULAA, UBE3C, RHOBTB1, UBE2Q1
hsa04218	Cellular senescence	-3.11	IGFBP3, NFKB1, SIRT1, TRPM7, HIPK1
hsa04530	Tight junction	-2.96	RAB8A, NEDD4, MAP2K7, YBX3, SCRIB
hsa05202	Transcriptional misregulation in cancer	-2.70	BCL6, DUSP6, HOXA11, IGFBP3, NFKB1
hsa04722	Neurotrophin signaling pathway	-2.66	MAP3K3, NFKB1, MAP2K7, SHC1, CCNG1, TNC, SIRT1, FOXPI1, SOCS5



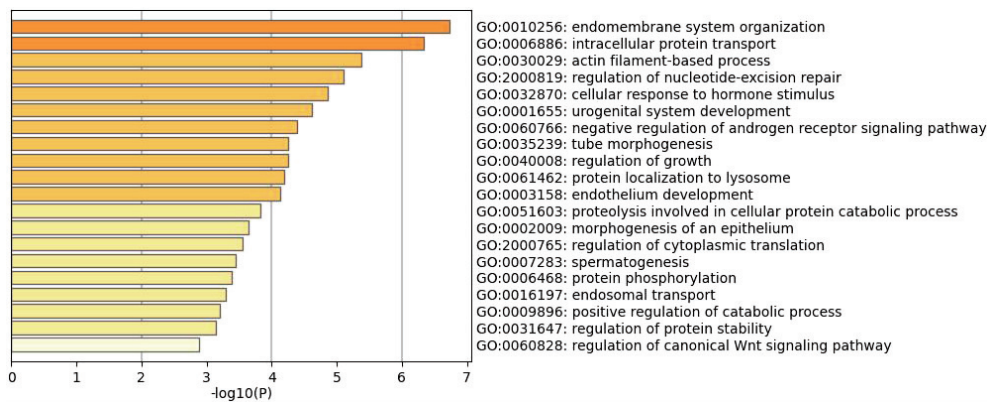


图 1 miR-9-5p 预测靶基因 GO 分析结果

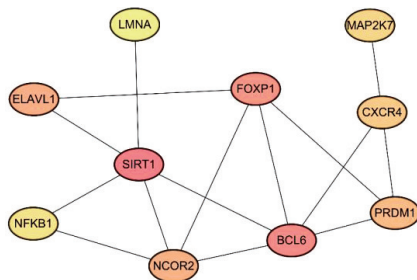


图 2 miR-9-5p 预测靶基因 PPI 网络分析结果

### 3 讨 论

miR-9-5p 是 miR-9 家族成员之一,主要在中枢神经系统中表达,在生理条件下调节其正常发育<sup>[9]</sup>。miR-9-5p 与多种恶性肿瘤密切相关,在不同肿瘤类型中的作用有所差别,在宫颈癌中可通过靶向细胞因子信号传导抑制因子 5 发挥促血管生成和侵袭的致癌基因作用<sup>[4]</sup>;在胃癌中起抑癌作用,通过靶向神经纤毛蛋白-1 抑制肿瘤的增殖和迁移<sup>[5]</sup>。miR-9-5p 在乳腺癌组织和细胞中可作为肿瘤抑制基因或致癌基因,其功能可能取决于不同亚型或进展水平,但目前的研究尚未完全阐明<sup>[10]</sup>。

本研究结果发现,miR-9-5p 在乳腺癌组织中表达上调,其表达水平与组织学级别、肿瘤大小、Ki67 增殖指数有关,与年龄、肿瘤部位、TNM 分期、淋巴结是否转移无关。miR-9-5p 过表达与更具侵袭性的乳腺癌临床病理特征相关,提示其在乳腺癌中发挥促癌作用,与肿瘤进展有关。Cheng 等<sup>[11]</sup>认为 miR-9-5p 在乳腺癌中高表达提示患者预后不良,低表达则具有保护作用。

miR-9-5p 在三阴性乳腺癌中的表达水平显著高于管腔 A 型和 B 型乳腺癌,与 HER2 过表达型的差异不

具有统计学意义。管腔型乳腺癌以表达 ER/PR 为主要特征,统计结果显示 miR-9-5p 在乳腺癌组织中的表达与 ER、PR 蛋白表达呈负相关,提示 miR-9-5p 的功能涉及激素受体尤其是 ER 信号通路调控,这可能是其不同分子亚型之间表达水平存在差异的主要原因。Barbano 等<sup>[9]</sup>对 121 例乳腺浸润性导管癌和 10 例小叶癌新鲜冷冻标本进行检测,也发现 miR-9-5p 与 ER、PR 的表达呈强负相关,在管腔型中表达水平最低,与本研究结论基本一致。但该研究中 HER2 过表达型乳腺癌 miR-9-5p 表达水平高于三阴性乳腺癌,与本研究正好相反,考虑到三阴性乳腺癌具有高度的异质性,研究结果的差别可能受入组病例的组织学类型、标本保存方式以及样本量影响。此外,统计结果还显示 miR-9-5p 的表达水平与 HER2 状态无关,可能与 HER2 过表达主要受基因扩增影响有关,因此探讨两者的关系需要纳入更多 HER2 低表达的病例。

本研究进一步采用生物信息学方法探索 miR-9-5p 的功能和作用机制,靶基因及富集分析结果显示其功能涉及细胞对激素刺激的反应、AR 信号通路负调控、生长调控等生物学过程。Pillai 等<sup>[12]</sup>在 ER 阳性细胞系中证实 miR-9-5p 在 ER 信号通路有多个预测基因靶点,是 ER 表达的关键调控因子。AR 在乳腺癌中也具有较高的阳性率,Bandini 等<sup>[10]</sup>发现 miR-9-5p 与 AR 表达呈负相关,并在乳腺癌细胞系中证实 miR-9-5p 是 AR 信号通路的调节因子,但目前研究数量极其有限,其在乳腺癌中的作用仍有待阐明。

通过 PPI 网络分析筛选 miR-9-5p 的关键靶基因,评分最高的是 SIRT1、BCL6 和 FOXP1。miR-9-5p 可通过靶向抑制 SIRT1 在帕金森病、脓毒症等疾病中起神经毒性和促炎作用<sup>[13]</sup>。SIRT1 是一种 III 型组蛋白去乙酰化酶,常在管腔型乳腺癌中过表达,其表达

与 ER 经典核受体或膜性 G 蛋白偶联受体介导的信号通路有关,在乳腺癌上皮-间质转化过程中起重要作用<sup>[14]</sup>。SIRT1 在三阴性乳腺癌中表达显著降低,与肿瘤侵袭性增强、预后差有关<sup>[15]</sup>。BCL6 是一种在 B 细胞淋巴瘤中具有致癌作用的转录抑制因子,其表达或活性异常可抑制乳腺上皮细胞分化,并通过介导上皮细胞钙粘蛋白的转录抑制诱导上皮-间质转化参与肿瘤演进<sup>[16]</sup>。BCL6 在约半数的乳腺癌病例中扩增和过表达,三阴性乳腺癌尤其是雄激素受体型和间质干细胞型的改变更为显著,并可能通过 Notch 信号通路在肿瘤进展中发挥作用<sup>[17]</sup>。最近,有研究在子宫内膜异位症中证实 FOX 家族成员 FOXP1 是 miR-9-5p 的靶基因之一<sup>[18]</sup>。FOXP1 是调控乳腺发育的关键转录因子,介导包括 ER 在内的多个管腔细胞分化相关基因的表达,并可促进乳腺癌细胞的雌激素依赖性增殖<sup>[19]</sup>。FOXP1 在所有分子亚型的乳腺癌中均可表达,但在 ER 阳性和低级别乳腺癌中表达水平更高<sup>[20]</sup>。这些研究结果均提示 miR-9-5p 的功能与激素受体信号通路的调控有关。

综上所述,miR-9-5p 在乳腺癌组织中过表达,与肿瘤进展密切相关,参与激素受体尤其是 ER 相关的信号通路调控可能是其重要的作用机制。miR-9-5p 在三阴性乳腺癌中的表达水平显著高于管腔型乳腺癌,可能通过不同的靶基因发挥作用,具体机制仍有待于进一步研究。

#### 【参考文献】

- [1] Zhang J, Zhang L, Wang J, *et al.* Long non-coding RNA linc00921 suppresses tumorigenesis and epithelial-to-mesenchymal transition of triple-negative breast cancer via targeting miR-9-5p/LZTS2 axis[J]. *Hum Cell*, 2022, 35(3): 909-923.
- [2] 康治理, 武振方, 刘晓伟, 等. 基于生物信息学分析的 hsa-miR-206 靶基因预测[J]. *东南国防医药*, 2020, 22(2): 118-123.
- [3] Wang L, Cui M, Cheng D, *et al.* miR-9-5p facilitates hepatocellular carcinoma cell proliferation, migration and invasion by targeting ESR1[J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476(2): 575-583.
- [4] Wei YQ, Jiao XL, Zhang SY, *et al.* MiR-9-5p could promote angiogenesis and radiosensitivity in cervical cancer by targeting SOCS5[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(17): 7314-7326.
- [5] Hang C, Yan HS, Gong C, *et al.* MicroRNA-9 inhibits gastric cancer cell proliferation and migration by targeting neuropilin-1[J]. *Exp Ther Med*, 2019, 18(4): 2524-2530.
- [6] Li X, Tang X, Li K, *et al.* Evaluation of Serum MicroRNAs (miR-9-5p, miR-17-5p, and miR-148a-3p) as Potential Biomarkers of Breast Cancer[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 9961412. doi: 10.1155/2022/9961412.
- [7] 宋姗姗, 聂艳红, 王红霞, 等. 再生胰岛衍生家族成员 4 在不同分子分型乳腺癌中的表达及其与预后的关系[J]. *医学研究生学报*, 2019, 32(4): 401-405.
- [8] 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(2021 年版)[J]. *中国癌症杂志*, 2021, 31(10): 954-1040.
- [9] Barbano R, Pasculli B, Rendina M, *et al.* Stepwise analysis of MIR9 loci identifies miR-9-5p to be involved in Oestrogen regulated pathways in breast cancer patients[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 1-12.
- [10] Bandini E, Fanini F, Vannini I, *et al.* miR-9-5p as a Regulator of the Androgen Receptor Pathway in Breast Cancer Cell Lines[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 579160. doi: 10.3389/fcell.2020.579160.
- [11] Cheng CW, Yu JC, Hsieh YH, *et al.* Increased Cellular Levels of MicroRNA-9 and MicroRNA-221 Correlate with Cancer Stemness and Predict Poor Outcome in Human Breast Cancer[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 48(5): 2205-2218.
- [12] Pillai MM, Gillen AE, Yamamoto TM, *et al.* HITS-CLIP reveals key regulators of nuclear receptor signaling in breast cancer[J]. *Breast Cancer Res Treat*, 2014, 146(1): 85-97.
- [13] Ma W, Zhang W, Cui B, *et al.* Functional delivery of lncRNA TUG1 by endothelial progenitor cells derived extracellular vesicles confers anti-inflammatory macrophage polarization in sepsis via impairing miR-9-5p-targeted SIRT1 inhibition[J]. *Cell Death Dis*, 2021, 12(11): 1056-1065.
- [14] Liarte S, Alonso-Romero JL, Nicolas FJ. SIRT1 and Estrogen Signaling Cooperation for Breast Cancer Onset and Progression[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2018, 9: 552-560.
- [15] Uzelac B, Krivokuca A, Brankovic-Magic M, *et al.* Expression of SIRT1, SIRT3 and SIRT6 Genes for Predicting Survival in Triple-Negative and Hormone Receptor-Positive Subtypes of Breast Cancer[J]. *Pathol Oncol Res*, 2020, 26(4): 2723-2731.
- [16] Zhu Z, Wang S, Zhu J, *et al.* MicroRNA-544 down-regulates both Bcl6 and Stat3 to inhibit tumor growth of human triple negative breast cancer[J]. *Biol Chem*, 2016, 397(10): 1087-1095.
- [17] De Santis F, Romero-Cordoba SL, Castagnoli L, *et al.* BCL6 and the Notch pathway: a signaling axis leading to a novel druggable biotarget in triple negative breast cancer[J]. *Cell Oncol (Dordr)*, 2022, 45(2): 257-274.
- [18] Cui L, Chen S, Wang D, *et al.* LINC01116 promotes proliferation and migration of endometrial stromal cells by targeting FOXP1 via sponging miR-9-5p in endometriosis[J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(4): 2000-2012.
- [19] Kim MR, Wu MJ, Zhang Y, *et al.* TET2 directs mammary luminal cell differentiation and endocrine response[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 4642-4654.
- [20] De Silva P, Garaud S, Solinas C, *et al.* FOXP1 negatively regulates tumor infiltrating lymphocyte migration in human breast cancer[J]. *EBio Med*, 2019, 39: 226-238.

(收稿日期:2022-06-16; 修回日期:2022-09-08)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕铿烽)