

miRNA-200c和E-Cadherin在三阴性乳腺癌中的表达及意义

彭 湃, 郑 凯, 陈梦荷, 胡超华, 韩运涛*

武汉科技大学附属孝感医院普外科, 湖北 孝感

收稿日期: 2022年12月17日; 录用日期: 2023年1月9日; 发布日期: 2023年1月19日

摘 要

目的: 探讨miRNA-200c和E-cadherin在三阴性乳腺癌(TNBC)中的表达及临床意义。方法: 用荧光定量PCR检测60例TNBC组织及50例正常乳腺组织中miRNA-200c和E-cadherin的表达, 分析其表达与TNBC临床病理特征的关系。结果: miRNA-200c和E-cadherin在TNBC组织中的表达水低于正常乳腺组织($P < 0.05$), 其表达与TNBC的临床分期、组织学分级及淋巴结转移相关($P < 0.05$)。miRNA-200c和E-cadherin在TNBC中的表达呈正相关($P < 0.05$)。结论: miRNA-200c和E-cadherin可能参与TNBC的进展及转移过程, 可能成为新的肿瘤标志物。

关键词

三阴性乳腺癌, 荧光定量PCR, 临床病理学, 转移

Expression and Clinical Significance of miRNA-200 and E-Cadherin in Triple Negative Breast Carcinoma

Pai Peng, Kai Zheng, Menghe Chen, Chaohua Hu, Yuntao Han*

Department of General Surgery, Xiaogan Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Xiaogan Hubei

Received: Dec. 17th, 2022; accepted: Jan. 9th, 2023; published: Jan. 19th, 2023

Abstract

Objective: To investigate the expression and clinical significance of miRNA-200c and E-cadherin in

*通讯作者。

文章引用: 彭湃, 郑凯, 陈梦荷, 胡超华, 韩运涛. miRNA-200c 和 E-Cadherin 在三阴性乳腺癌中的表达及意义[J]. 临床医学进展, 2023, 13(1): 467-473. DOI: 10.12677/acm.2023.131069

triple negative breast cancer (TNBC). Methods: The expression of miRNA-200c and E-cadherin in 60 TNBC tissues and 50 normal tissues was detected by fluorescent quantitation PCR, and the correlation between its expression and clinicopathological features of TNBC was analyzed. Results: The expression level of miRNA-200c and E-cadherin in TNBC tissue was significantly lower than that in normal breast tissue ($P < 0.05$), and its expression was correlated with lymph node metastasis, tumor stage, histological grade in TNBC tissue ($P < 0.05$). There was a positive correlation between miRNA-200c and E-cadherin expression in TNBC ($P < 0.05$). Conclusions: miRNA-200c and E-cadherin may be involved in the development and metastasis of TNBC, and may become new tumor markers.

Keywords

TNBC, Fluorescent Quantitation PCR, Clinicopathology, Metastasis

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

三阴性乳腺癌是指雌激素受体、孕激素受体和人表皮生长因子受体-2 的表达均为阴性的乳腺癌, 约占所有乳腺癌病理类型的 15%~20% [1]。三阴性乳腺癌的预后差、复发转移率高、死亡率高, 已成为近年来乳腺癌研究和关注的焦点[2]。目前针对乳腺癌的治疗手段包括手术治疗、新辅助化疗、辅助化疗、内分泌治疗和靶向治疗等[3]。因此, 三阴性乳腺癌的早期诊断和及时有效的治疗是提高其 5 年生存率的关键[4] [5], 所以寻找敏感而特异性强的分子标志物、明确治疗的分子靶点以及正确的进行预后评估则是至关重要的任务。

miRNA 是一类机体内源性表达的、长度在 18~25 个核苷酸的非编码小分子 RNA, 具有时空特异性, 并参与基因转录后水平的调控, 它通过与靶 mRNA 的 3'非翻译区(3'UTR)不完全或完全互补配对, 而引起靶 mRNA 的翻译抑制或降解[6], 这些仅占人类基因 1% 的 miRNA 分子, 却调控着人类三分之一以上基因的表达、修饰、转录和翻译的过程[7], 因此, miRNA 的发现可能成为极有应用价值的分子标志物, 为恶性肿瘤的早期诊断和预后评估开启了一条新的道路。miRNA-200c 是 miRNA-200 家族中最典型的明星分子, 在胃癌、前列腺癌、结肠癌、卵巢癌等中低表达, 与肿瘤的淋巴结转移、组织学分级等相关[8] [9] [10] [11]; E-cadherin 是一种相对分子质量为 120,000, 依赖 Ca^{2+} 的跨膜糖蛋白, 其主要在上皮细胞表达, 是上皮细胞间彼此连接的重要蛋白[12] [13], 其胞质尾部与 α 、 β 、 γ 和 P120-catenin 相互作用, 构成 E-cadherin-catenin 复合物, 复合物的稳定性及其与肌动蛋白纤维的连接形成黏附连接的核心, 这对抑制单个上皮细胞的运动性和保持组织结构的稳态至关重要。大量研究证明 E-cadherin 的表达与肿瘤的侵袭、浸润、转移相关[9] [11] [14]。

本项目用 Realtime PCR 检测 miRNA-200c 和 E-cadherin 在三阴性乳腺癌及其配对的癌旁正常组织中的差异表达, 探索其表达与三阴性乳腺癌临床病理参数的相关性, 用 Spearman 秩相关检测两者表达相关性, 明确其在三阴性乳腺癌的发生、进展中的作用, 为肿瘤的研究及治疗开辟新途径。

2. 材料与方法

2.1. 材料

选取 2018 年 1 月~2019 年 1 月在武汉科技大学附属孝感医院进行手术并病理检查证实为 TNBC 的

60例患者的组织及完整病例资料,同时选取60例切除肿瘤标本周围正常乳腺组织(距肿瘤边缘 ≥ 5 cm)作为对照组,所有的组织切下来后放入 -80°C 的冰箱保存,用于提取总的RNA。所有患者均为女性,年龄23~70岁,中位年龄50.4岁;患者术前均未进行新辅助化疗;所有患者免疫组织化学检测ER、PR及HER-2为阴性;对免疫组织化学检测HER-2为阳性(++)的患者同时进行FISH检测,排除HER-2阳性患者。临床分期:I期28例,II期23例,III期9例;组织学分级:I级28例,II级20例,III级12例;腋窝淋巴结转移患者21例,无淋巴结转移39例;Ki-67高表达46例,低表达14例。本研究通过医院医学伦理委员会批准,患者签署知情同意书。

2.2. 方法

2.2.1. 提取总的RNA

取100 mg组织放入液氮预冷的研钵中,将组织块迅速研磨成粉末,加入1 ml Trizol在1.5 ml离心管中充分匀浆,室温静置5 min;加入0.2 ml氯仿,振荡、静置、离心、取上清,再加入加入乙醇,萃取RNA,再用260 nm波长分光测定RNA浓度。

2.2.2. 试剂及仪器

实时荧光定量聚合酶链反应(RT-PCR)试剂购自上海捷瑞生物工程有限公司,Prime Script反转录试剂盒、TRIzol试剂为日本TaKaRa公司产品,ABI7500 PCR仪为美国ABI公司产品,DNA Marker购自上海捷瑞生物工程有限公司,引物由上海捷瑞生物工程有限公司合成,SYBR Green I染料、RG-BOX紫外凝胶成像系统为美国Gene公司产品,ND-2000微量核酸定量仪购自美国Thermo Fisher公司;

2.2.3. cDNA的制备

取总RNA 2 μl ,用反转录试剂盒(PrimeScript RT reagent Kit试剂盒)和随机引物合成cDNA。反转录反应体系:5 \times Prime Script缓冲液4 μl ,Prime Script反转录酶1 μl ,反转录Primer Mix 1 μl ,RNA 2 μl ,随机6核苷酸引物1 μl ,RNase Free dH₂O补至20 μl ;反转录反应条件:37 $^{\circ}\text{C}$ 15 min,85 $^{\circ}\text{C}$ 5 s,4 $^{\circ}\text{C}$ 保持。将反转录得到的cDNA -20°C 保存备用。

2.2.4. miRNA-200c和E-Cadherin的表达

采用实时荧光定量PCR法(ABI 7500 PCR系统)检测miR-200c、E-cadherin mRNA表达水平,反应条件为95 $^{\circ}\text{C}$ 30 s,95 $^{\circ}\text{C}$ 5 s,60 $^{\circ}\text{C}$ 34 s共40循环。引物序列:miR-200c,F为5'-CCATGTGCTGGTGTGTGAA-3',R为5'-TGTGTTTTAGTTCAATGATGATCCA-3';内参 β -actin,F:5'-GTGACGTTGACATCCGTAAAGACC-3';R:5'-GCTAGGAGCCAGGCAGTAATCT-3';E-cadherin,F:5'-AAGTGCTGCAGCAAAGACAGA-3';R:5'-AGGTAGACCCACCTCAATCATCCTC-3',内参 β -actin,F:5'-GTGACGTTGACATCCGTAAAGACC-3';R:5'-GCTAGGAGCCAGGCAGTAATCT-3';扩增完成后按仪器默认条件进行溶解曲线分析,为确定反应一致性,每次PCR重复3次。数据用 $\text{RQ} = 2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 表示相对定量结果,以U6作为内参,每个组织,样本独立实验三次。 $\Delta\text{Ct} = [\text{Ct}(\text{miRNA}) - \text{Ct}(\text{U6})]$ 或者 $[\text{Ct}(\text{E-cadherin}) - \text{Ct}(\beta\text{-actin})]$, $\Delta\Delta\text{Ct} = [\Delta\text{Ct}(\text{癌}) - \Delta\text{Ct}(\text{正常})]$, $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$ 表示癌组织中的miRNA相对于正常组织的倍数差异,即miRNA在两组表达的相对差异。

2.2.5. 统计学原理

所有数据使用SPSS23.0软件进行。独立样本t检验分析TNBC及癌旁正常组织中miRNA-200c和E-cadherin mRNA的表达差异。以平均表达值作为截点将三阴性乳腺癌组织中miRNA-200c和E-cadherin mRNA的表达分为低表达组和高表达组,用卡方检验分别分析miRNA-200c和E-cadherin mRNA表达与临床病理指标的关系。Pearson相关系数检测结肠癌组织中miRNA-200c和E-cadherin mRNA

表达的相关性，所有统计以 $P < 0.05$ 有统计学意义。

3. 结果

3.1. 评价指标

miRNA-200c、E-cadherin 以及内参 β -actin 的扩增效率各自生成，三基因扩增效率均为 $R^2 > 0.995$ 。三个基因扩增产物的溶解曲线均都只有一个峰，有很好的特异性，PCR 产物均在高于 84°C 以上获得单一溶解峰，确定为目的产物。

3.2. miRNA-200c 和 E-Cadherin 在不同组织中的表达比较

60 例 TNBC 及癌旁正常组织中 miRNA-200c、E-cadherin 表达分别进行检测，结果表明与正常组织相比，miRNA-200c、E-cadherin 在中表达 TNBC 明显降低，且差异具有统计学意义($P < 0.05$ ，见图 1)。

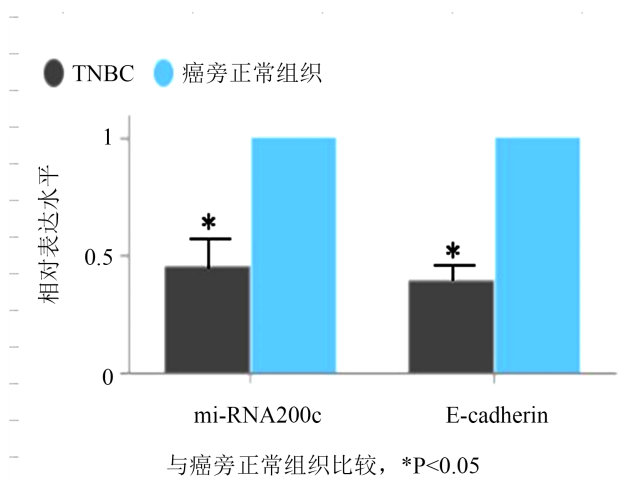


Figure 1. Expression of miRNA-200c and E-cadherin in TNBC and adjacent normal tissue

图 1. miRNA-200c 和 E-cadherin 在 TNBC 和癌旁正常组织中的表达

3.2. miRNA-200c 和 E-Cadherin 在 TNBC 中的表达与临床病理学关系

分别以 miRNA-200c 和 E-cadherin 的平均表达值作为截断值，将表达值分为高表达组和低表达组得到计量资料。miRNA-200c 和 E-cadherin 在 TNBC 中呈低表达，其表达值显著低于癌旁正常组织($P < 0.05$ ，见表 1)；另外，miRNA-200c 和 E-cadherin 的表达与肿瘤的组织学分级、淋巴结转移、分期显著相关($P < 0.05$ ，见表 2)，而与患者的年龄、肿瘤大小、KI-67 无显著相关性($P > 0.05$ ，见表 2)。

Table 1. Expression of miRNA-200c and E-cadherin in TNBC and adjacent normal tissues

表 1. miRNA-200c 和 E-cadherin 在 TNBC 和癌旁正常组织中的表达

| 组织类型 | 例数 | miRNA-200c | | χ^2 | P 值 | E-cadherin | | χ^2 | P 值 |
|------|----|------------|-----|----------|-------|------------|-----|----------|-------|
| | | 高表达 | 低表达 | | | 高表达 | 低表达 | | |
| 癌组织 | 60 | 42 | 18 | 4.582 | 0.032 | 40 | 20 | 7.822 | 0.005 |
| 正常组织 | 50 | 25 | 25 | | | 20 | 30 | | |

Table 2. Relationship between miRNA-200c and E-cadherin expression and clinicopathology
表 2. miRNA-200c 和 E-cadherin 的表达与临床病理学之间的关系

| 影响因素 | 例数 | miRNA-200c | | χ^2 | P 值 | E-cadherin | | χ^2 | P 值 |
|-----------|----|------------|-----|----------|-------|------------|-----|----------|-------|
| | | 高表达 | 低表达 | | | 高表达 | 低表达 | | |
| 年龄 | | | | | | | | | |
| ≤45 岁 | 28 | 16 | 12 | 0.097 | 0.755 | 15 | 13 | 0.076 | 0.782 |
| >45 岁 | 32 | 17 | 15 | | | 16 | 16 | | |
| KI-67 表达 | | | | | | | | | |
| ≥20% | 40 | 20 | 20 | 0.133 | 0.715 | 18 | 22 | 0.134 | 0.714 |
| <20% | 20 | 11 | 9 | | | 10 | 10 | | |
| 肿瘤大小 | | | | | | | | | |
| ≥2 cm | 16 | 8 | 8 | 0.024 | 0.876 | 9 | 7 | 0.548 | 0.459 |
| <2 cm | 44 | 21 | 23 | | | 20 | 24 | | |
| 肿瘤 TNM 分期 | | | | | | | | | |
| I | 28 | 21 | 7 | 6.559 | 0.038 | 20 | 8 | 6.835 | 0.033 |
| II | 23 | 11 | 12 | | | 13 | 10 | | |
| III | 9 | 3 | 6 | | | 2 | 7 | | |
| 淋巴结转移 | | | | | | | | | |
| 无 | 39 | 24 | 15 | 4.348 | 0.037 | 26 | 13 | 4.538 | 0.033 |
| 有 | 21 | 7 | 14 | | | 8 | 13 | | |
| 组织学分级 | | | | | | | | | |
| I | 28 | 19 | 9 | 6.705 | 0.035 | 20 | 8 | 8.619 | 0.013 |
| II | 20 | 7 | 13 | | | 6 | 14 | | |
| III | 12 | 4 | 8 | | | 5 | 7 | | |

3.3. miRNA-200c 和 E-Cadherin 在 TNBC 中的表达的相关性

应用 Pearson 相关系数对 TNBC 中 miRNA-200c 和 E-cadherin 表达水平进行相关性分析,结果显示两者呈显著正相关($r = 0.521$, $P < 0.05$)。

4. 讨论

肿瘤的发生及进展是多基因、多阶段的病理过程,转移是肿瘤的最恶性特征体现,也是肿瘤患者最主要死亡原因[15];肿瘤的进展过程包括上皮-间质转化(EMT),基底膜的降解,肿瘤血管生成,肿瘤细胞迁移等过程,其中上皮间质转化在肿瘤的起始阶段起重要作用。

目前,研究表明 miRNA 在细胞增殖及侵袭、B 细胞存活、胰腺分泌胰岛素、肿瘤发生及进展、转移方面研究是目前热点。在乳腺癌中,miRNA 在乳腺癌的发生、增殖、侵袭、转移中起着重要的作用[16][17][18][19]。miRNA-200 family 又是 miRNA 中研究的热点,miRNA-200 family 包括 miRNA-200a、miRNA-200b、miRNA-200c、miRNA-141 和 miRNA-429 五个成员[20],miRNA-200 家族在许多恶性肿瘤中存在差异表达,并与恶性肿瘤的临床病理参数相关,可用来指导病情评估及预后预测。来自意大利的 Ceppi P [21]等研究 miRNA-200c 在非小细胞肺癌中的表达及意义,结果显示:与正常组织相比,miRNA-200c 在癌组织中的表达水平显著降低,且与组织分级、淋巴结转移呈负相关;Paterson EL [22]

等研究 miRNA-200c 结直肠癌中的表达情况, 结果显示 miRNA-200c 在结直肠癌间质浸润早期呈表达下调, 而在已经发生转移的部位呈高水平表达; miRNA-200c 在胃癌、前列腺癌、卵巢癌等[23] [24] [25] 肿瘤中均呈低表达, 与肿瘤的淋巴结转移及肿瘤分期、组织学分级相关。本研究结果与上述研究一致, miRNA-200c 的表达与 TNBC 的组织学分级、淋巴结转移、肿瘤分期相关($P < 0.05$), 肿瘤的淋巴结转移越多、分期越晚, 肿瘤组织学分级越高, miRNA-200c 表达越低, 与肿瘤的大小、KI-67 表达、患者年龄等没有显著关系; 另外, Paterson E. L. 等研究已经证明 miRNA-200c 可以阻止上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)的改变, 而 EMT 是肿瘤发生转移的基础[26] [27] [28], 鉴于此, 我们可以推测 miRNA-200c 在三阴性乳腺癌发生及进展中可能扮演着重要作用。

E-cadherin 是由 *cdh1* 基因转录成的依赖 Ca^{2+} 的跨膜糖蛋白, 其主要在上皮细胞表达, 是上皮细胞间彼此连接的重要蛋白[12] [13]。大量研究证明, E-cadherin 在肿瘤的进展中减少及缺失, 与肿瘤的淋巴结及远处转移密切相关[14] [29] [30]。本研究与以上研究结论一致, E-cadherin 的表达与 TNBC 的组织学分级、淋巴结转移、肿瘤分期相关($P < 0.05$), 与肿瘤的大小、KI-67 表达、患者年龄等没有显著关系, 我们发现肿瘤的淋巴结转移越多、分期越晚, 肿瘤组织学分级越高, E-cadherin mRNA 表达越低, 我们推测 E-cadherin 在三阴性乳腺癌发生及进展中起负调节的重要作用。

另外, miRNA-200c 和 E-cadherin 两者表达在 TNBC 中呈正相关, 表明两者表达具有一致性, 两者的表达均与肿瘤的分期、淋巴结转移、组织学相关, 肿瘤的分期越高、淋巴结转移越多及组织学分级越高, 两者蛋白表达强度越低, 表明两者在肿瘤的转移中起重要的负调节作用, 可能的机制是 miRNA-200c 通过调控 E-cadherin 的表达, 引起肿瘤组织中钙粘蛋白表达降低, 肿瘤紧密连接减少, 肿瘤可以迅速向外转移; 另外, 肿瘤分化越低, 肿瘤的侵袭性及越强, 与周围组织连接越少, 越容易向外浸润转移。

总之, miRNA-200c 和 E-cadherin 可能均参与肿瘤进展, 两者的表达与肿瘤的分期、淋巴结转移、组织学相关, 属于肿瘤负调节分子, miRNA-200c 可能通过调节 E-cadherin 的表达发挥作用, 有待进一步实验研究。

基金项目

孝感市自然科学基金(XGKJ2019010014)。

参考文献

- [1] 吴至佛, 汪灵, 黄俊辉. 三阴性乳腺癌的生物标记物研究进展[J]. 中国普通外科杂志, 2017, 26(11): 1472-1477.
- [2] 张继博, 史业辉, 贾勇圣, 佟仲生. 三阴性乳腺癌治疗进展[J]. 肿瘤, 2017, 37(7): 788-794.
- [3] 刘子梅, 沈赞. 三阴性乳腺癌靶向治疗最新进展[J]. 中国癌症杂志, 2017, 27(1): 36-40.
- [4] 三阴性乳腺癌辅助治进展[J]. 中国肿瘤临床, 2022, 49(9): 473.
- [5] 杨晓冉, 闫慧姣, 王佳玉, 等. 2012-2014 年全国多中心术后复发三阴性乳腺癌临床流行病学研究[J]. 肿瘤学杂志, 2021, 27(12): 979-985.
- [6] Le, T.D., Liu, L., Tsykin, A., et al. (2013) Inferring microRNA-mRNA Causal Regulatory Relationships from Expression Data. *Bioinformatics*, **29**, 765-771. <https://doi.org/10.1093/bioinformatics/btt048>
- [7] Ambros, V. (2001) microRNAs: Tiny Regulators with Great Potential. *Cell*, **107**, 823-826. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(01\)00616-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(01)00616-X)
- [8] 陶陶. EZH2 通过靶向抑制 miR-200c 和 miR-181b 促进前列腺癌细胞增殖和糖代谢[D]: [博士学位论文]. 南京: 东南大学, 2016.
- [9] 窦维佳, 王景杰, 刘震雄. miR-200b 和 miR-200c 在结肠癌组织中的表达及其临床病理学意义[J]. 山西医科大学学报, 2018, 49(1): 11-14.
- [10] 周欣亮, 王玉栋, 张难, 等. 胃癌组织 TGF- β 对 miR-200c/141 表达影响的研究[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2017,

- 24(8): 552-556.
- [11] 王培云, 张海洋, 邓婷, 等. miR-200b、miR-200c 靶向肝细胞生长因子抑制结直肠癌细胞增殖的机制研究[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2020, 6(2): 96-101.
- [12] Bruner, H.C. and Derksen, P.W.B. (2018) Loss of E-Cadherin-Dependent Cell-Cell Adhesion and the Development and Progression of Cancer. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, **10**, a029330. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a029330>
- [13] Lecuit, T. and Yap, A.S. (2015) E-Cadherin Junctions as Active Mechanical Integrators in Tissue Dynamics. *Nature Cell Biology*, **17**, 533-539. <https://doi.org/10.1038/ncb3136>
- [14] 杨森果, 毛大华, 杨海松, 等. E-cadherin 与肿瘤侵袭、转移相关性研究进展[J]. 医学信息, 2018, 31(3): 3-6.
- [15] 彭湃, 胡超华, 韩运涛, 等. CD97 异构体在结肠癌组织中的表达及其临床意义[J]. 肿瘤研究与临床, 2019(10): 662-665.
- [16] 徐泰. miRNA-639 在乳腺癌中表达及其意义[J]. 中国普通外科杂志, 2014, 23(11): 1506-1511.
- [17] 张诗蒙, 刘非, 尹小毛, 郑磊, 王前. miRNA-27b 抑制 PPAR γ 促进乳腺癌细胞增殖[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(8): 1182-1184.
- [18] 骆广涛, 王本忠. miRNA-4465 过表达对乳腺癌 MDA-MB-231 细胞迁移侵袭的影响及其机制[J]. 安徽医科大学学报, 2015(11): 1570-1574.
- [19] 辛海娜, 姜丹丹, 吕志栋, 孙苏园, 孔吉霖, 李福年. miRNA-135b 靶向作用于 APC 对三阴性乳腺癌细胞增殖、侵袭及迁移的影响[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(30): 2474-2477.
- [20] Liu, X., Zhang, J., Xie, B., *et al.* (2016) MicroRNA-200 Family Profile: A Promising Ancillary Tool for Accurate Cancer Diagnosis. *American Journal of Therapeutics*, **23**, e388-e397. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000361>
- [21] Ceppi, P., Mudduluru, G., Kumarswamy, R., *et al.* (2010) Loss of miR-200c Expression Induces an Aggressive, Invasive, and Chemoresistant Phenotype in Non-Small Cell Lung Cancer. *Molecular Cancer Research*, **8**, 1207-1216. <https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-10-0052>
- [22] Paterson, E.L., Kazenwadel, J., Bert, A.G., *et al.* (2013) Down-Regulation of the miRNA-200 Family at the Invasive Front of Colorectal Cancers with degraded basement membrane indicates EMT Is Involved in Cancer Progression. *Neoplasia*, **15**, 180-191. <https://doi.org/10.1593/neo.121828>
- [23] Katz, B., Reis, S.T., Viana, N.I., *et al.* (2014) Comprehensive Study of Gene and microRNA Expression Related to Epithelial-Mesenchymal Transition in Prostate Cancer. *PLOS ONE*, **9**, e113700. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0113700>
- [24] Minn, Y.K., Lee, D.H., Hyung, W.J., *et al.* (2014) MicroRNA-200 Family Members and ZEB2 Are Associated with Brain Metastasis in Gastric Adenocarcinoma. *International Journal of Oncology*, **45**, 2403-2410. <https://doi.org/10.3892/ijo.2014.2680>
- [25] Brozovic, A., Duran, G.E., Wang, Y.C., *et al.* (2015) The miR-200 Family Differentially Regulates Sensitivity to Paclitaxel and Carboplatin in Human Ovarian Carcinoma OVCAR-3 and MES-OV Cells. *Molecular Oncology*, **9**, 1678-1693. <https://doi.org/10.1016/j.molonc.2015.04.015>
- [26] 徐江锋, 罗庚求. 上皮细胞间质转型与肿瘤转移[J]. 国际病理科学与临床杂志, 2007, 27(5): 393-396.
- [27] 任弘毅, 王艳霞, 吴江. 上皮-间质转化与肿瘤转移的相关进展[J]. 四川解剖学杂志, 2012, 20(1): 27-31+35.
- [28] 张青云, 傅俊江, 陈汉春. 上皮间质转化介导肿瘤转移的分子机制[J]. 生命科学研究, 2018, 22(6): 503-510.
- [29] 张韬, 赖钦声, 毛驰. E-Cadherin 与肿瘤转移[J]. 口腔颌面外科杂志, 1999, 9(3): 40-42+65.
- [30] 桂德春, 李小冬, 江平, 等. P120ctn/E-cadherin 与肿瘤关系的研究[J]. 吉林医学, 2014, 35(30): 6768-6769.