

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.009

BCSG1 与 Hsa-circ-0026352 在浸润性乳腺癌遗传易感性中的交互作用

刘剑华, 杨泳, 刘剑敏, 胡鹏, 袁媛, 阮剑[武汉市中西医结合医院(武汉市第一医院)甲状腺乳腺外科, 湖北武汉 430013]

[摘要] **目的:** 探讨乳腺癌特异基因 1 (BCSG1) 与 Hsa-circ-0026352 在浸润性乳腺癌 (IBC) 遗传易感性中的交互作用。**方法:** 选取 2019 年 6 月至 2022 年 5 月间武汉市中西医结合医院收治的 100 例 IBC 患者作为研究对象, 采用免疫组化法检测 IBC 组织及其相应癌旁组织中 BCSG1 的表达, 将研究对象按照 IBC 组织中 BCSG1 蛋白表达的高低分为阴性、弱阳性和强阳性组, 统计三组患者的临床病理特征及雌激素受体 (ER)、孕激素受体 (PR)、表皮生长因子受体-2 (HER2)、Hsa-circ-0026352 的表达情况, 采用 Logistic 回归方程和最大似然法分析 BCSG1 表达与上述参数的趋势性和交互作用。**结果:** 与癌旁组织比较, IBC 组织中 BCSG1 蛋白呈高表达 ($P<0.05$); BCSG1 蛋白强阳性表达与淋巴结转移、分化程度、临床分期、HER2 表达、Hsa-circ-0026352 表达有关联 ($P<0.05$); BCSG1 强阳性表达与 IBC 存在交互作用 ($P<0.05$); BCSG1 表达与 IBC 的交互作用在 Hsa-circ-0026352 阳性表达中最为显著 (趋势 $P<0.001$); BCSG1 表达与 IBC 的交互作用在临床分期 III 期、低分化程度中最为显著 (趋势 $P<0.001$)。**结论:** BCSG1 与 IBC 患病密切相关, 且与 Hsa-circ-0026352、临床分期、分化程度存在交互作用, 可共同增加 IBC 患病风险性。

[关键词] 乳腺癌特异基因 1; Hsa-circ-0026352; 浸润性乳腺癌; 遗传易感性; 交互作用

[中图分类号] R392.12; R329.2; R730.51 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2023)09-0804-06

Interaction between BCSG1 and Hsa-circ-0026352 in genetic susceptibility to invasive breast cancer

LIU Jianhua, YANG Yong, LIU Jianmin, HU Peng, YU Yuan, Ruan Jian (Department of Thyroid and Breast Surgery, Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine [Wuhan First Hospital], Wuhan 430013, Hubei, China)

[Abstract] **Objective:** To investigate the interaction between breast cancer specific gene 1 (BCSG1) and Hsa-circ-0026352 in genetic susceptibility of invasive breast cancer (IBC). **Methods:** 100 IBC patients admitted to Wuhan Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine between June 2019 and May 2022 were selected as the study subjects, and the expression of BCSG1 in IBC tissues and their corresponding paracancerous tissues was detected by immunohistochemistry. The study subjects were classified into negative group, weakly positive group, and strongly positive group according to their protein expression level of BCSG1 in IBC tissues. The clinicopathological characteristics and expression of estrogen receptor (ER), progesterone receptor (PR), epidermal growth factor receptor-2 (HER-2) and Hsa-circ-0026352 of the patients in three groups were counted, and the trends and interactions of BCSG1 expression with the above parameters were analyzed using Logistic regression equations and maximum likelihood method. **Results:** The protein expression of BCSG1 was significantly higher in IBC tissues compared with the paracancerous tissues ($P<0.05$). Strong positive BCSG1 protein expression was associated with lymph node metastasis, differentiation degree, clinical stage, HER2 expression, and Hsa-circ-0026352 expression (all $P<0.05$). There was an interaction between strong positive BCSG1 expression and IBC ($P<0.05$). The interaction between BCSG1 expression and IBC was most significant in patients with positive Hsa-circ-0026352 expression ($P<0.001$). The interaction between BCSG1 expression and IBC was most significant in patients with clinical stage III and low differentiation (all $P<0.001$). **Conclusion:** BCSG1 is closely related to IBC and interacts with Hsa-circ-0026352, clinical stage and degree of differentiation, which can collectively increase the risk of IBC.

[Key words] breast cancer specific gene 1 (BCSG1); Hsa-circ-0026352; invasive breast cancer (IBC); genetic susceptibility; interaction

[Chin J Cancer Biother, 2023, 30(9): 804-809. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2023.09.009]

[基金项目] 武汉市卫生计生科研基金 (No. WX19Z3)

[作者简介] 刘剑华 (1983—), 男, 硕士, 主治医师, 主要从事乳腺癌发病机制的相关研究, E-mail: duanmu1586@163.com

[通信作者] 阮剑, E-mail: 39061946@qq.com

乳腺癌是全球范围内影响女性身心健康的恶性肿瘤。有研究^[1]显示,2020年全球乳腺癌新发病例高达220万例,约占新发恶性肿瘤的11.7%,已超过肺癌新发病例。目前研究^[2]发现,乳腺癌发生与遗传、肥胖、高脂饮食、雌激素异常等有关。也有研究^[3-4]发现,一些基因异常表达与乳腺癌发病机制有关,已确定相关的致癌基因有4个。乳腺癌特异基因1(breast cancer specific gene 1,BCSG1)在乳腺癌中有选择性地表达,有研究^[5]证实,BCSG1与肿瘤直径、淋巴结转移和临床分期等有关,可参与肿瘤恶性进展。环状RNA(circular RNA, circRNA)属于非编码RNA一员,呈闭环结构、稳定性更佳。既往研究^[6]证实,乳腺癌中存在大量异常表达的circRNA,可参与乳腺癌发生发展。张旭等^[7]通过筛查circRNA基因芯片发现,Hsa-circ-0026352(又称circNR4A1)在乳腺癌患者外周血、组织和细胞中低表达,上调Hsa-circ-0026352可抑制乳腺癌细胞增殖和诱导细胞凋亡。目前临床研究关于BCSG1与Hsa-circ-0026352之间对乳腺癌发生发展的关系尚不明确。基于此,本研究通过收集100例浸润性乳腺癌(invasive breast cancer, IBC)患者作为研究对象,初步探究BCSG1与Hsa-circ-0026352对IBC患病的交互作用,以期对IBC预防提供参考。

1 资料与方法

1.1 样本资料收集

选取2019年6月至2022年5月间在武汉市中西医结合医院收治的100例IBC患者作为研究对象,入选受试者均为女性,年龄32~69岁,平均(50.23±6.58)岁;体质量指数为18.2~24.3 kg/m²,平均(20.89±1.58) kg/m²;临床分期:57例II期,43例III期;80例肿瘤直径≤5 cm,20例>5 cm;23例低分化,77例中高分化;44例雌激素受体(estrogen receptor, ER)阳性,35例孕激素受体(progesterone receptor, PR)阳性,72例人类表皮生长因子受体-2(human epidermal growth factor receptor 2, HER-2)阳性。

1.2 研究对象的纳入与排除标准

纳入标准:乳腺癌均符合2018年版《乳腺癌诊疗规范》^[8]诊断标准;均为IBC;经病理学、细胞学检查确诊;临床分期均为II期、III期;入组前未接受任何放化疗、靶向药物治疗。排除标准:患内分泌疾病者;预计生存时间<3个月;患其他恶性肿瘤者;肿瘤复发患者;患特殊类型乳腺癌者或男性乳腺癌患者;患免疫系统疾病者;患感染性疾病者;妊娠期、哺乳期患者。

1.3 免疫组化法检测IBC组织中BCSG1蛋白的表达

入选受试者均接受乳腺癌手术切除术,收集患

者癌组织、相应的癌旁组织(距离癌组织边缘<3 cm),将组织送至检验科进行免疫组化检测。组织标本经4%甲醛固定、脱水、透明、包埋后,制成厚度为4 μm的切片,二甲苯脱蜡后使用柠檬酸盐修复液修复、氧化物酶灭活;经磷酸盐缓冲液冲洗3次,使用10%牛血清白蛋白封闭处理,滴加兔抗人BCSG1抗体(1:200,英国Abcam公司)4℃下处理过夜,次日加辣根过氧化物酶标记羊抗兔二抗(1:1 000)室温下处理1 h,用DAB显色液显示后,经苏木精复染,再次脱水、透明,使用中性树胶封片。

结果判断:使用光学显微镜下观察结果,随机选取5个视野,在高倍镜下观察染色强度和阳性细胞百分率(阳性细胞数/总细胞数×100%),阳性细胞胞质中有棕黄色细颗粒,少数可见胞核着色,参考文献[9]方法对结果进行评定:>50%为强阳性,>25%~50%为弱阳性,≤25%为阴性。

1.4 qPCR法检测IBC组织中Hsa-circ-0026352的表达

用TRIzol(美国Invitrogen公司)试剂盒提取癌组织、癌旁组织中总RNA,紫外分光光度计检测其浓度和纯度,用Prime Script® RT reagent Kit试剂盒(美国Thermo公司)将RNA反转录为cDNA,最后用TB Green premix Ex Taq™ II试剂盒(日本TaKaRa公司)进行PCR扩增。Hsa-circ-0026352正向引物为:5'-CACTTCCCTGGTCCGTGC-3',反向引物为:5'-CTCGGTGCTGGTGTC CCATA-3';β-actin的正向引物为:5'-ACCGCGAGA AGATGACCCA-3',反向引物为:5'-GGATAGCAC AGCCTGGATAGCAA-3'。qPCR采用两步法,反应条件:95℃ 30 s,95℃ 5 s,60℃ 30 s,72℃ 20 s,共40个循环,以β-actin为内参基因,用2^{-ΔΔCt}法计算目的基因相对表达量。Hsa-circ-0026352表达水平>3视为阳性、≤3视为阴性。

1.5 观察指标

(1)比较BCSG1在IBC组织和癌旁组织的表达情况;

(2)比较不同BCSG1表达与患者年龄、肿瘤直径、淋巴结转移、分化程度、绝经、临床分期、ER表达、PR表达、HER2表达、Hsa-circ-0026352表达的关系;

(3)比较不同BCSG1表达与IBC患病风险的关系;

(4)比较不同Hsa-circ-0026352表达中BCSG1表达与IBC患病风险的关系;

(5)比较不同临床病理特征中BCSG1表达与IBC患病风险的关系。

1.6 统计学处理

使用统计学软件SPSS 22.0分析数据。计数资料用频数 n 和百分率(%)表示,采用 χ^2 检验;等级资料比较采用Kruskal-Wallis检验;趋势检验和交互作用分

析采用最大似然法和 Logistic 回归方程。以 $P<0.05$ 或 $P<0.01$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 BCSG1 蛋白在 IBC 组织中呈高表达

与癌旁组织比较,BCSG1 蛋白在 IBC 组织中呈高表达(图 1,表 1, $P<0.05$)。

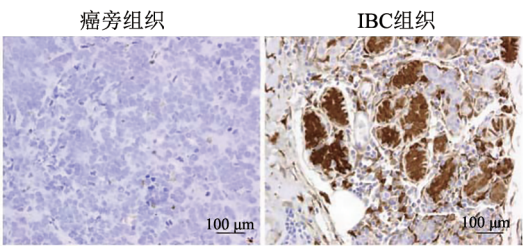


图1 免疫组化染色显示 IBC 组织和相应癌旁组织中 BCSG1 蛋白的表达

表1 BCSG1 蛋白在 IBC 组织和癌旁组织中的表达[n(%)]

组别	例数 N	BCSG1		
		强阳性	弱阳性	阴性
癌组织	100	45(45.00)	30(30.00)	25(25.00)
癌旁组织	100	19(19.00)	31(31.00)	50(50.00)
χ^2		4.072		
P		<0.001		

2.2 不同 BCSG1 蛋白表达水平与患者临床病理特征,ER、PR、HER2、Hsa-circ-0026352 表达的关系

BCSG1 蛋白在癌旁组织、癌组织中的表达水平与患者淋巴结转移、临床分期、分化程度、HER2 表达、Hsa-circ-0026352 表达有关联(表 2, $P<0.05$)。

表2 不同 BCSG1 表达患者的临床病理特征、环状 RNA 表达[n(%)]

项 目	例数	癌旁组织			癌组织		
		强阳性 (N=19)	弱阳性 (N=31)	阴性 (N=50)	强阳性 (N=45)	弱阳性 (N=30)	阴性 (N=25)
年龄/岁							
<60	67	10(52.63)	20(64.52)	37(74.00)	30(66.67)	22(73.33)	15(60.00)
≥60	33	9(47.37)	11(35.48)	13(26.00)	15(33.33)	8(26.67)	10(40.00)
肿瘤直径/cm							
≤5	80	12(63.16)	25(80.65)	43(86.00)	39(86.68)	24(80.00)	17(68.00)
>5	20	7(36.84)	6(19.35)	7(14.00)	6(13.33)	6(20.00)	8(32.00)
淋巴结转移							
无	60	5(26.32)	15(48.39)	40(80.00)	18(40.00)	23(76.67)	19(76.00)
有	40	14(73.68)* [△]	16(51.61)*	10(20.00)	27(60.00)* [△]	7(23.33)*	6(24.00)
临床分期							
II 期	57	6(31.58)	14(45.16)	37(74.00)	17(37.78)	20(66.67)	20(80.00)
III 期	43	13(68.42)* [△]	17(54.84)*	13(26.00)	28(62.22)* [△]	10(33.33)*	5(20.00)
分化程度							
低分化	23	10(52.63)* [△]	6(19.35)*	7(14.00)	17(37.78)* [△]	6(20.00)*	0(0.00)
中高分化	77	9(47.37)	25(80.65)	43(86.00)	28(62.22)	24(80.00)	25(10.00)
绝经							
是	40	10(52.63)	14(45.16)	16(32.00)	13(28.89)	15(50.00)	12(48.00)
否	60	9(47.37)	17(54.84)	34(68.00)	32(71.11)	15(50.00)	13(52.00)
ER 表达							
阳性	44	10(52.63)	17(54.84)	17(34.00)	25(55.56)	12(40.00)	7(28.00)
阴性	56	9(47.37)	14(45.16)	33(66.00)	20(44.44)	18(60.00)	18(72.00)
PR 表达							
阳性	35	8(42.11)	14(45.16)	13(26.00)	19(42.22)	12(40.00)	4(16.00)
阴性	65	11(57.89)	17(54.84)	37(74.00)	26(57.78)	18(60.00)	21(84.00)
HER2 表达							
阳性	72	18(94.74)*	29(93.55)*	25(50.00)	39(86.67)*	25(83.33)*	8(32.00)
阴性	28	1(5.26)	2(6.45)	25(50.00)	6(13.33)	5(16.67)	17(68.00)
Hsa-circ-0026352							
阴性	40	1(5.26)	6(19.35)	33(66.00)	7(15.56)	13(43.33)	20(80.00)
阳性	60	18(94.74)* [△]	25(80.65)*	17(34.00)	38(84.44)* [△]	17(56.67)*	5(20.00)

与 BCSG1 阴性相比,* $P<0.05$;与 BCSG1 弱阳性相比,[△] $P<0.05$ 。

2.3 不同 BCSG1 表达水平与 IBC 患病风险的关系

以 BCSG1 阴性表达为参照, BCSG1 强阳性表达与 IBC 存在交互作用 [$OR=5.823$, $95\%CI(2.211, 15.338)$, $P<0.05$]。进一步校正淋巴结转移、临床分

期、分化程度、HER2 表达、circRNA 等因素后, BCSG1 强阳性表达与 IBC 仍存在交互作用 [$OR=3.279$, $95\%CI(1.032, 10.416)$, $P<0.001$]。见表 3。

表 3 不同 BCSG1 表达与 IBC 患病风险的关系

BCSG1 分层	癌旁组织 (N=100)		癌组织 (N=100)		模型 1		模型 2	
	n	%	n	%	OR(95%CI)	P	OR(95%CI)	P
阴性	70	70.00	5	5.00	1.000		1.000	
弱阳性	30	30.00	31	31.00	6.994(2.405, 20.338)	<0.05	5.893(2.248, 15.446)	<0.05
强阳性	0	0.00	64	64.00	5.823(2.211, 15.338)	<0.001	3.279(1.032, 10.416)	<0.001

模型 1: 未调整其他变量; 模型 2: 调整淋巴结转移、临床分期、分化程度、HER2 表达、circRNA。

2.4 不同 Hsa-circ-0026352 表达水平中 BCSG1 与 IBC 患病风险关系的分层

根据 Hsa-circ-0026352 表达进行分层分析, 发现

BCSG1 表达与 IBC 的交互作用在 Hsa-circ-0026352 阳性表达中最为显著(表 4, 趋势 $P=0.001$)。

表 4 不同 circRNA 表达中 BCSG1 与 IBC 患病风险关系的分层研究[OR(95%CI)]

变 量	BCSG1			趋势 P	交互作用 P
	阴性	弱阳性	强阳性		
Hsa-circ-0026352					<0.001
阴性	1	0.886(0.589, 1.332)	1.053(0.712, 1.556)	0.495	
阳性	1	5.039(1.762, 14.412)	3.758(1.338, 10.554)	0.001	

2.5 不同临床病理特征中 BCSG1 与 IBC 患病风险关系的分层

根据淋巴结转移、临床分期、分化程度、HER2 表达进行分层分析, 发现 BCSG1 表达与 IBC 的交互作

用在临床分期 III 期、低分化程度中最为显著(趋势 $P=0.001$); BCSG1 表达与淋巴结转移、HER2 表达交互作用对 IBC 的影响无统计学意义(表 5, $P>0.05$)。

表 5 不同临床病理特征中 BCSG1 与 IBC 患病风险关系的分层研究[OR(95%CI)]

变 量	BCSG1			趋势 P	交互作用 P
	阴性	弱阳性	强阳性		
淋巴结转移					>0.05
无	1	0.862(0.551, 1.348)	0.592(0.334, 1.051)	0.956	
有	1	1.822(0.603, 5.504)	1.530(1.122, 2.086)	0.655	
临床分期					<0.001
II 期	1	0.733(0.412, 1.305)	0.749(0.385, 1.456)	0.486	
III 期	1	6.744(3.125, 14.556)	4.561(1.876, 11.088)	0.001	
分化程度					<0.001
中高分化	1	1.469(0.555, 3.886)	1.617(1.334, 1.961)	0.501	
低分化	1	5.655(1.986, 16.103)	4.075(1.332, 12.465)	0.001	
HER2 表达					>0.05
阴性	1	0.625(0.378, 1.035)	1.335(0.446, 3.996)	0.820	
阳性	1	1.455(1.035, 2.045)	1.774(0.589, 5.342)	0.091	

3 讨论

乳腺癌发生发展涉及表观遗传学和基因遗传学改变,其中关键环节为原癌基因激活和抑癌基因失活,导致基因中染色质结构和功能表观遗传调控改变,进而影响肿瘤细胞生长^[10]。肿瘤发病机制较为复杂,如单方面只考虑遗传或环境因素影响,则将会忽略遗传-遗传、遗传-环境、环境-环境之间交互作用^[11]。近年来,单纯病例研究方法在交互作用研究中广泛应用,如刘莹等^[12]、任帅等^[13]已证实该方法在检验效率相同条件下,可有效评估疾病发生的交互作用,同时还可避免对照选择偏倚。

赵琳等^[14]从基础方面探究 Notch1 与 Yes 相关蛋白 1 (Yes-associated protein 1, YAP1)/PDZ 结合域的转录共刺激因子 (transcriptional co-activator with PDZ-binding motif, TAZ) 在乳腺癌中交互作用,发现 Notch1 与 YAP1 在乳腺癌中稳定表达,利用基因表达图谱交互作用分析显示,Notch1 与 YAP1/TAZ 呈正相关,存在正反馈环路,二者可增加乳腺癌发生风险。本研究选择 BCSG1、Hsa-circ-0026352 基因进行研究,从临床方面观察其二者交互作用对 IBC 患病风险性。BCSG1 首次被 Ji 等^[15]发现,通过查找人乳腺癌组织、正常乳腺组织数据库,并利用差异 cDNA 序列分析,发现了 BCSG1 在正常、良性乳腺组织中低表达,可编码 127 个氨基酸,位于染色体 10q23 区域。HE 等^[16]通过构建沉默 BCSG1 慢病毒载体,发现在乳腺癌细胞中稳定表达,且沉默 BCSG1 可抑制乳腺癌细胞增殖和迁移,并阻滞细胞周期进展。师成英等^[17]研究发现,BCSG1 在乳腺癌组织阳性表达率较高,且与患者远处转移、临床分期、肿瘤直径有关,阳性率表达高的患者预后欠佳。可见,BCSG1 与乳腺癌发展密切相关,有望成为乳腺癌潜在作用靶点。本研究利用免疫组化检查 BCSG1 表达情况,发现癌组织 BCSG1 强阳性表达率较癌旁组织高;进一步分析发现,与患者淋巴结转移、临床分期、分化程度、HER2 表达密切相关,证实 BCSG1 可介导参与乳腺癌发生发展。此外,本研究也分析不同分层 BCSG1 与 IBC 患病关系,发现未调整其他因素时,BCSG1 强阳性表达与 IBC 存在交互作用;矫正混杂因素后 BCSG1 强阳性表达与 IBC 仍存在交互作用,说明高表达 BCSG1 可增加 IBC 患病风险。

随着基因测序技术发展,越来越多 circRNA 被发现, circRNA 是非编码 RNA 家族最晚发现的一类 RNA 分子,与线性 RNA 相比, circRNA 具有较好组织特异性、结构稳定性^[18-20]。有研究^[21-22]证实, circRNA 在乳腺癌中失常表达,通过转录后调控影响靶基因

表达,并调节肿瘤细胞增殖、迁移和凋亡等过程,进而影响肿瘤恶性进展。如 GAO 等^[23]研究显示, circ_0089153 在乳腺癌组织和细胞中高表达,敲低 circ_0089153 可抑制乳腺癌细胞增殖和转移,认为 circ_0089153 是乳腺癌靶向治疗潜在靶点。一项研究通过利用 circRNA 芯片发现 Hsa_circ_0026352 异常表达,且在乳腺癌组织和外周血中低表达, Hsa_circ_0026352 在外周血中的 AUC 为 0.826,敏感度为 68%,且还与患者肿瘤分期、转移、ER 阳性有关,可见 Hsa_circ_0026352 有望成为乳腺癌诊断标志物^[24]。本研究发现, Hsa-circ-0026352 与 BCSG1 不同分层密切相关,且 BCSG1 表达与 IBC 的交互作用在 Hsa-circ-0026352 阳性表达中最为显著,可见 Hsa-circ-0026352 阳性与 BCSG1 强阳性同时暴露可增加 IBC 患病风险。分析原因, Hsa_circ_0026352 阳性率高,可促进患者癌组织异常增殖和转移,加快肿瘤恶性进展,同时 BCSG1 阳性率较高可协同促进肿瘤恶性进展,增加患者患病风险。此外,本研究通过分析临床病理特征,发现 BCSG1 表达与 IBC 的交互作用在临床分期 III 期、低分化程度中最为显著,可增加患者患病风险性。

综上所述, BCSG1 强阳性表达可增加 IBC 患病风险,且与 Hsa-circ-0026352、临床分期、分化程度存在交互作用,以上因素同时暴露可共同增加 IBC 患病风险性。下一步将从细胞分子水平研究 BCSG1 与 Hsa-circ-0026352 相互作用机制及其对 IBC 恶性生物学行为的影响,通过这些基础研究希望能为临床治疗 IBC 提供潜在分子靶标。

[参考文献]

- [1] WILKINSON L, GATHANI T. Understanding breast cancer as a global health concern[J/OL]. Br J Radiol, 2022, 95(1130): 20211033 [2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34905391/>. DOI: 10.1259/bjr.20211033.
- [2] BURSTEIN H J, CURIGLIANO G, THÜRLIMANN B, *et al.* Customizing local and systemic therapies for women with early breast cancer: the St. Gallen International Consensus Guidelines for treatment of early breast cancer 2021[J]. Ann Oncol, 2021, 32(10): 1216-1235. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.06.023.
- [3] GORODNOVA T V, KULIGINA E S, YANUS G A, *et al.* Distribution of FGFR2, TNRC9, MAP3K1, LSP1, and 8q24 alleles in genetically enriched breast cancer patients versus elderly tumor-free women[J]. Cancer Genet Cytogenet, 2010, 199(1): 69-72. DOI: 10.1016/j.cancergencyto.2010.01.020.
- [4] HE Y N, LIU H, CHEN Q, *et al.* Relationships between SNPs and prognosis of breast cancer and pathogenic mechanism[J/OL]. Mol Genet Genomic Med, 2019, 7(9): e871 [2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31317673/>. DOI: 10.1002/mgg3.871.

- [5] 武延格, 孙学峰. Bim 与 BCSG1 蛋白在乳腺癌中的表达及临床意义研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(1): 109-112.
- [6] XU X L, ZHANG J W, TIAN Y H, *et al.* CircRNA inhibits DNA damage repair by interacting with host gene[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 128[2-23-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32838810/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01246-x.
- [7] 张旭, 纳玮, 田进海, 等. 过表达环状 RNA 孤儿核受体 4A1 (circNR4A1/Hsa-circ-0026352) 抑制 MCF-7 乳腺癌细胞增殖并促进其凋亡[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2020, 36(12): 1109-1117. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2590.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 乳腺癌诊疗规范(2018 年版)[J]. 肿瘤综合治疗电子杂志, 2019, 5(3): 70-99. DOI: 10.12151/JMCM.2019.03-15.
- [9] 孟令华, 刘巍, 王小玲. BCSG1、c-erbB-2、VEGF 表达与乳腺癌临床病理因素相关性研究[J]. 疑难病杂志, 2012, 11(5): 357-360. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2012.05.013.
- [10] GARCIA-MARTINEZ L, ZHANG Y S, NAKATA Y, *et al.* Epigenetic mechanisms in breast cancer therapy and resistance[J/OL]. *Nat Commun*, 2021, 12(1): 1786[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33741974/>. DOI: 10.1038/s41467-021-22024-3.
- [11] CAVALLI G, HEARD E. Advances in epigenetics link genetics to the environment and disease[J]. *Nature*, 2019, 571(7766): 489-499. DOI: 10.1038/s41586-019-1411-0.
- [12] 刘莹, 刘学奎, 杨瑞华. 红细胞压积及其与空腹血糖、尿酸的交互作用对高血压患病风险的影响[J]. 山东医药, 2017, 57(30): 55-57. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2017.30.017.
- [13] 任帅, 李倩, 朱梦怡, 等. 遗传变异与幽门螺杆菌感染在胃癌发生中的交互作用[J]. 中华疾病控制杂志, 2021, 25(9): 1034-1041. DOI: 10.16462/j.cnki.zhjbkz.2021.09.008.
- [14] 赵琳, 张玉姣, 雷福茜, 等. 乳腺癌中 Notch 信号通路 with YAP1/TAZ 的交互作用研究[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(6): 888-895. DOI: 10.7652/jdyxb202006014.
- [15] CARNAZZA K E, KOMER L E, XIE Y X, *et al.* Synaptic vesicle binding of α -synuclein is modulated by β - and γ -synucleins[J/OL]. *Cell Rep*, 2022, 39(2): 110675[2023-05-10]. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2022.110675>. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110675.
- [16] HE J S, XIE N, YANG J B, *et al.* BCSG1 siRNA delivered by lentiviral vector suppressed proliferation and migration of MDA-MB-231 cells[J]. *Int J Mol Med*, 2017: 1659-1664. DOI: 10.3892/ijmm.2017.3355.
- [17] 师成英, 漆亚文, 师成玲. Bim 和 BCSG1 蛋白表达与乳腺癌及预后的相关性分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(12): 1316-1319. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2020.12.024.
- [18] ZHANG P, DAI M Q. CircRNA: a rising star in plant biology[J]. *J Genet Genom*, 2022, 49(12): 1081-1092. DOI: 10.1016/j.jgg.2022.05.004.
- [19] TONG K L, TAN K E, LIM Y Y, *et al.* CircRNA-miRNA interactions in atherogenesis[J]. *Mol Cell Biochem*, 2022, 477(12): 2703-2733. DOI: 10.1007/s11010-022-04455-8.
- [20] NIELSEN A F, BINDEREIF A, BOZZONI I, *et al.* Best practice standards for circular RNA research[J]. *Nat Methods*, 2022, 19(10): 1208-1220. DOI: 10.1038/s41592-022-01487-2.
- [21] XU L P, LYU M M, YANG S J, *et al.* CircRNA expression profiles of breast cancer and construction of a circRNA-miRNA-mRNA network[J/OL]. *Sci Rep*, 2022, 12: 17765[2023-05-10]. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-21877-y>. DOI: 10.1038/s41598-022-21877-y.
- [22] ZHENG X Y, HUANG M G, XING L, *et al.* The circRNA circSEPT9 mediated by E2F1 and EIF4A3 facilitates the carcinogenesis and development of triple-negative breast cancer[J/OL]. *Mol Cancer*, 2020, 19(1): 73[2023-05-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32264877/>. DOI: 10.1186/s12943-020-01183-9.
- [23] GAO S L, FAN Y, LIU X D, *et al.* circ_0089153 exacerbates breast cancer cells proliferation and metastasis via sponging miR-2467-3p/E2F₆[J]. *Environ Toxicol*, 2022, 37(6): 1458-1471. DOI: 10.1002/tox.23498.
- [24] 张旭, 马芳, 纳玮, 等. 环状 RNA Hsa_circ_0026352 在乳腺癌中的表达及临床意义[J]. 肿瘤防治研究, 2021, 48(1): 43-48. DOI: 10.3971/j.issn.1000-8578.2021.20.0310.
- [收稿日期] 2023-05-15 [修回日期] 2023-07-27
[本文编辑] 向正华, 沈志超