

## miR-210 高表达与乳腺癌预后关系的 meta 分析

陈 慧,莫 淋,徐晓帆,顾 军\*

(南京大学医学院附属金陵医院,南京军区南京总医院普通外科研究所,江苏 南京 210002)

**[摘要]** 目的:探讨 miR-210 高表达与乳腺癌患者预后的关系。方法:检索 PubMed、EMBASE、Web of Science 和 CNKI 等数据库中关于 miR-210 高表达与乳腺癌预后关系的文献资料,按纳入标准筛选出相关文献,提取总生存率(overall survival, OS)、无复发生存率(recurrence-free survival, RFS)和无病生存率(disease-free survival, DFS)的风险比(hazard ratio, HR)及其 95%可信区间(CI),用 Stata 软件进行分析合并。结果:按标准共纳入文献 6 篇,病例数 585 例,meta 分析显示:和低表达组相比,miR-210 高表达组 OS 的合并 HR 值为 2.29 (95%CI:0.89~5.91,  $P=0.086$ );miR-210 高表达组 DFS/RFS 的合并 HR 值为 2.81 (95%CI:1.35~5.87,  $P=0.006$ )。结论:以现有相关研究结果的 meta 分析显示,miR-210 的高表达是乳腺癌临床预后的不良因素。

**[关键词]** 乳腺癌;miR-210;高表达;预后;meta 分析

**[中图分类号]** R737.9

**[文献标志码]** A

**[文章编号]** 1007-4368(2016)02-239-06

**doi:** 10.7655/NYDXBNS20160225

## Prognostic value of miR-210 in breast cancer: A meta-analysis

Chen Hui, Mo Lin, Xu Xiaofan, Gu Jun\*

(Department of General Surgery, Jinling Hospital, Nanjing University School of Medicine; Nanjing General Hospital of Nanjing Military Command, PLA, Nanjing 210002, China)

**[Abstract]** **Objective:** To summarize the predicting role of increased miR-210 expression for survival in patients with breast cancer. **Methods:** All of relevant studies were identified by searching PubMed, EMBASE, Web of Science and CNKI. Pooled hazard ratios (HRs) with 95% confidence intervals (CIs) for overall survival (OS), recurrence-free survival (RFS), and disease-free survival (DFS) were calculated by Stata 12.0 software. **Results:** A total of 585 cases from 6 eligible studies were involved for this global meta-analysis. For OS, the pooled HR of higher miR-210 expression in breast cancer was 2.29 (95% CI: 0.89~5.91,  $P=0.086$ ). And for DFS/RFS, the pooled HR of higher miR-210 expression in breast cancer was 2.81 (95% CI: 1.35~5.87,  $P=0.006$ ). **Conclusion:** This meta-analysis suggests that high expression of miR-210 may predict poor survival in patients with breast cancer.

**[Key words]** breast cancer; miR-210; high expression; prognosis; meta-analysis

[Acta Univ Med Nanjing, 2016, 36(02): 239-244]

乳腺癌是当今世界上威胁女性健康最常见的恶性肿瘤,发病率现已位居我国女性恶性肿瘤的第 1 位。近年来,随着雌孕激素受体、HER-2 等预后因子的发现和诊疗技术的不断进步,乳腺癌患者的预后得到了显著改善<sup>[1]</sup>。然而临床上相同分子分型或临床分期的患者预后仍然相差甚远。因此,要基于个体和组织的异质性,研究出能够稳定、准确和高效率地预测乳腺癌患者生存结局的生物学指标,以便更有效地指导临床治疗、改善预后、提高患者生存质量。

**[基金项目]** 吴阶平医学基金(320.6750.12283)

\*通信作者(Corresponding author), E-mail: gujunnj@163.com

microRNA 又叫微小 RNA(miRNA),是一种由 19~25 个核苷酸(nucleotide, nt)组成的内源性单链非编码 RNA 分子,平均长度为 22 nt。microRNA 通过与目的 mRNA 的 3'非翻译端(3'UTR)完全或不完全互补并结合,促使靶 mRNA 发生降解,或抑制互补 mRNA 的翻译,起到转录后的基因调节功能。大部分 microRNA 在种属间具有高度保守性,并在细胞重要生理过程中起到关键性的调节作用<sup>[2]</sup>。人类 microRNA 分子常以抑癌基因或癌基因的角色参与不同恶性肿瘤的发生和发展<sup>[3-7]</sup>。临床研究也证实,一些 microRNA 分子在多种肿瘤组织或患者血清中表达异常,具有肿瘤诊断和预后预测的潜在临床价值<sup>[8-11]</sup>。作

为近年来的研究热点之一,miR-210 不仅在肾癌、肝癌、直肠癌、非小细胞肺癌、神经胶质瘤、儿童骨肉瘤、儿童急性淋巴细胞白血病等恶性肿瘤中表达明显增加,并且与肿瘤患者预后密切相关<sup>[12-18]</sup>。一些研究者同样发现,与正常对照组相比,miR-210 高表达于乳腺癌患者的癌肿组织或血清中,并且其表达量的高低与患者预后呈明显相关性,即 miR-210 的表达量越高,乳腺癌患者的预后越差<sup>[19]</sup>。但有学者持不同观点,根据他们的统计研究发现,乳腺癌患者 miR-210 的异常表达与乳腺癌患者预后并不存在明确的关系<sup>[20]</sup>。因此,高表达量的 miR-210 是否具有预测乳腺癌预后的临床意义仍然需要探究。本文将对相关研究进行 meta 分析,系统评价 miR-210 的高表达与乳腺癌预后的关系。

## 1 资料和方法

### 1.1 资料

检索从 1993 年 1 月—2014 年 8 月在 PubMed、EMBASE、Web of Science 和 CNKI 等数据库中公开发表的英文和中文文献,获得关于 miR-210 的高表达与乳腺癌预后关系的研究资料。文献检索的英文关键词包括: microRNA、microRNA-210、miRNA-210、miR-210、breast cancer、breast carcinoma、breast tumor、breast neoplasm、prognosis、prognostic、recurrence, 中文关键词包括: microRNA、microRNA-210、miRNA-210、miR-210、乳腺癌、预后。

### 1.2 方法

文献纳入标准:①全文发表;②文献研究对象为病理确诊的乳腺癌患者;③各文献研究方法相似,为队列研究;④在标本获取之前,患者未经过治疗;⑤检测标本为乳腺癌组织或患者血液;⑥miR-210 检测方法一致;⑦研究内容为 miR-210 表达量高低与乳腺癌患者预后的关系;⑧各研究数据报告完整,有综合统计指标 HR 及其 95%CI 或其相应的生存曲线可供提取数据;⑨对于相同研究而重复发表的文献,只纳

入最新发表或数据最完整的 1 篇。

文献排除标准:①综述、系统评价、meta 分析、个案报道、书信、评述等类型文献;②关于细胞或动物水平的基础研究;③随访患者未接受乳腺癌的相关治疗;④并未单独研究 miR-210 表达量与乳腺癌预后关系;⑤文献数据报告不完整,无法提取相应的 HR 及其 95%CI。

文献质量评价:根据流行病学观察性研究的 meta 分析(MOOSE)规范从以下几个方面进行评价:研究人群、来源国家、研究设计、miR-210 的检测方法、研究结果、随访时间<sup>[21-22]</sup>。以上任何一项信息不完整者,视为低质量文献,予以剔除。

严格按照以上标准,筛选出信息完整的高质量相关文献资料,按表 1 从中提取相关信息:①发表基本信息;②入组患者信息;③miR-210 研究方法;④生存分析方法;⑤研究结果总生存率(overall survival, OS)、无进展生存期(progression-free survival, PFS)、无病生存率(disease free survival, DFS)、无复发生存率(recurrence free survival, RFS)的风险比(hazard ratio, HR)值、95%CI 值、P 值,如原文进行了单因素和多因素双重分析,则取多因素分析结果;⑥随访时间;⑦如原文未报道研究结果的 HR 值,则用 Engauge Digitizer 4.1 软件从生存曲线中提取生存数据,再计算相应 HR 值<sup>[23]</sup>。

### 1.3 统计学方法

采用 Stata 12.0 分析软件进行 meta 分析。各个研究结果以 HR 及其 95%CI 为效应量指标。研究间的异质性采用 Cochran's Q 检验和 Higgins  $I^2$  检验进行评估;如  $P < 0.10$  或  $I^2 > 50\%$ ,表明各研究之间存在显著异质性,则采用随机效应模式(random effects model, REM)计算合并效应指标 HR 及其 95%CI;如  $P > 0.10$  或  $I^2 < 50\%$ ,则用固定效应模式(fixed effect model, FEM)合并数据。最终,绘制森林图展示 meta 分析的结果。统计检验采用 Z 检验,以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。本文采用 Egger 线性回

表 1 纳入文献的基本特征

Table 1 Characteristics of the eligible studies

作者	发表年	患者来源	肿瘤分期	研究例数	随访时间(月)	标本来源	miR-210 检测方法	分界值	HR
Carme Camps <sup>[14]</sup>	2008	英国	1~3	219	120	癌组织	qRT-PCR	中位数	原文报道
Francoise Rothe <sup>[24]</sup>	2011	英国	1~3	89	120	癌组织	qRT-PCR	中位数	原文报道
Jelena Radojicic <sup>[25]</sup>	2011	希腊	1~3	49	116	癌组织	qRT-PCR	中位数	取自生存曲线
Stefano Volinia <sup>[27]</sup>	2012	美国	1~3	58	184	癌组织	qRT-PCR	中位数	取自生存曲线
Tatsuya Toyama <sup>[29]</sup>	2012	日本	1~3	58	149	癌组织	qRT-PCR	三分位数	原文报道
Athina Markou <sup>[20]</sup>	2014	希腊	1~3	112	149	癌组织	qRT-PCR	中位数	原文报道

归法进行发表偏倚的识别,由于纳入研究数量较少,故结果不以漏斗图展示发表对称性。

## 2 结 果

### 2.1 纳入文献情况

从数据库检索出文献结果:英文 1 175 篇、中文 20 篇。根据筛选标准,纳入合格文献 6 篇,共计病例数 585 例<sup>[19-20,24-27]</sup>。其中报告统计结果 OS 相关 HR 值的文献 4 篇,报告 DFS 或 RFS 相关 HR 值的文献 5 篇。入选文献的原结果基本特征见表 2。

表 2 纳入研究数据统计

Table 2 Summary of outcomes in eligible studies

作者	发表年	生存结局	分析方法	HR 值	95%CI	P 值
Carne Camps <sup>[14]</sup>	2008	OS	Multivariate Cox analysis	11.38	4.10~31.65	<0.001
		DFS	Multivariate Cox analysis	4.07	1.70~9.75	0.003
Francoise Rothe <sup>[24]</sup>	2011	RFS	Multivariate Cox analysis	4.4	1.65~11.76	0.003
Jelena Radojicic <sup>[25]</sup>	2011	OS	Kaplan-Meier analyses	1.71	0.17~16.88	0.122
		DFS	Kaplan-Meier analyses	3.43	0.86~13.63	0.066
Stefano Volinia <sup>[27]</sup>	2012	OS	Kaplan-Meier analyses	1.54	1.13~2.09	0.006
Tatsuya Toyama <sup>[26]</sup>	2012	RFS	Multivariate Cox analysis	4.39	1.00~19.28	0.036
Athina Markou <sup>[20]</sup>	2014	OS	Kaplan-Meier analyses	1.028	0.486~2.174	0.943
		DFS	Kaplan-Meier analyses	1.049	0.581~1.895	0.873

### 2.2 Meta 分析结果

由于统计结果 OS 的 HR 之间存在显著异质性 ( $I^2=80.5\%$ ,  $P=0.001$ ), 故采用随机效应模式进行相关 HR 及 95%CI 的合并。结果显示:miR-210 高表达可能是患者总生存率的不利因素(合并 HR = 2.29, 95%CI: 0.89~5.91, 图 1), 但结果未达到统计学意义 ( $Z=1.72$ ,  $P=0.086$ )。以 DFS 及 RFS 来评估生存结局的相关研究之间存在一定的异质性 ( $I^2=63.9\%$ ,  $P=0.026$ ), 同样采用随机效应模式进行数据合并。结果:HR=2.81 (95%CI: 1.35~5.87,  $Z=2.76$ ,  $P=0.006$ , 图 2), 提示 miR-210 高表达的乳腺癌患者获得了较差的 DFS/RFS。

敏感性分析发现报告结局 OS 的相关文献中, Carne Camps 的文献是异质性的主要来源, 剔除该文献后, 其余研究之间不存在异质性 ( $I^2=0.0\%$ ,  $P=0.614$ ), 采用固定效应模式合并的 HR=1.46 (95%CI: 1.10~1.93,  $Z=2.61$ ,  $P=0.009$ ), 结果具有统计学意义。报告 DFS/RFS 的文献中, Athina Markou 的研究是异质性主要来源。剔除 Athina Markou 的研究后, 其余研究之间也不存在异质性 ( $I^2=0.0\%$ ,  $P=0.993$ ), 固定效应模式下合并的 HR=4.10 (95%CI: 2.37~7.10,  $Z=5.05$ ,  $P < 0.001$ )。

### 2.3 发表偏倚的识别

本文采用 Egger 线性回归法来检测各个研究的发表偏倚, 无论是报告 OS 还是 DFS/RFS 的研究, 均未发现显著的发表偏倚, Egger 回归检验的 P 值分别为: 0.601、0.186。

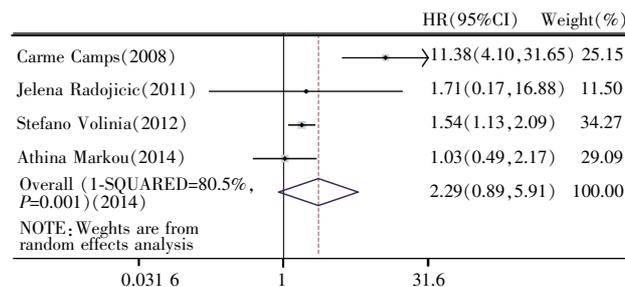


图 1 miR-210 的高表达与乳腺癌 OS 关系的 meta 分析(森林图)

Figure 1 Forest plot for the association between high miR-210 expression and overall survival (OS) of patients with breast cancer

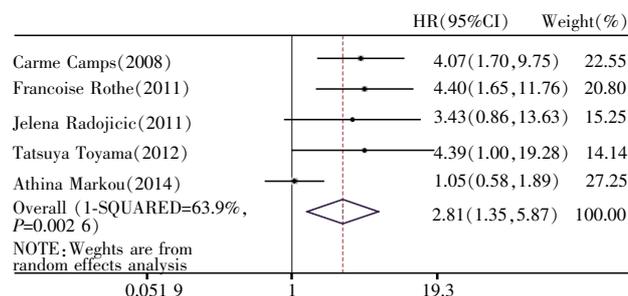


图 2 miR-210 的高表达与乳腺癌 DFS/RFS 关系的 meta 分析(森林图)

Figure 2 Forest plot for the association between high miR-210 expression and disease/recurrence free survival(DFS/RFS) of patients with breast cancer

## 3 讨 论

稳定可靠的肿瘤预后因子对指导临床治疗、改

善患者预后具有重要意义。miRNA 可以在组织或体液中长期稳定存在,并在多种恶性肿瘤中异常表达,同时检测和定量方法简便,因而成为恶性肿瘤诊断和预后判断的潜在生物学标志。其中,miR-210 是一种缺氧诱导的 miRNA,在缺氧的肿瘤细胞中经过缺氧诱导因子(HIF)的调节而表达增加,并可通过抑制硫铁蛋白(ISCU)、琥珀酸脱氢酶复合体(SDHD)、细胞色素氧化酶样蛋白 10(COX10)等关键成分的合成来调节线粒体代谢使癌细胞适应缺氧微环境<sup>[28-30]</sup>。另外,miR-210 既可作为抑癌基因,又可作为癌基因,通过调节下游的 E2F3、RAD52、SDHD、HOXA1、EFNA3 等多种靶基因来参与肿瘤细胞的有丝分裂、DNA 修复、新陈代谢、侵袭和转移以及血管生成等多种过程,影响了肿瘤的发展<sup>[31]</sup>。

本文共筛选出 6 篇关于 miR-210 高表达对乳腺癌预后影响的文章进行 meta 分析。此 6 项研究的对象均为早期乳腺癌患者,其中包括了激素受体阳性或阴性、HER-2 阳性或阴性的各种分子特点的乳腺癌,研究对象较为全面。另外,所有研究采用的标本均在患者接受治疗之前获取,miR-210 检测结果排除了治疗的干扰,使其预后指示作用更加科学。再者,本研究排除了患者未经过规范治疗的文献和数据,因而在此基础上得出的结论,能够更加现实客观地反映 miR-210 高表达与经过规范治疗后乳腺癌患者预后的关系,有利于探索现有治疗措施之外的可发展空间。并且,纳入研究的文献中,得出“miR-210 高表达的乳腺癌患者预后较差”的结果,多是来源于多因素分析,因而增加了本次 meta 分析的结论力度。

本次 meta 分析发现 miR-210 的高表达对乳腺癌 OS 可能是个不利因素,但是并无相关统计学意义。而敏感性分析显示异质性主要来源于样本量较大的研究,此研究的结论是 miR-210 的高表达是乳腺癌 OS 的不利因素,并且结果有统计学意义。剔除了上述异质性来源的研究后,其余 OS 合并 HR=1.46,  $P=0.009$ ,结论与剔除的研究一致。因此,敏感性分析的结论提示:miR-210 的高表达可能是乳腺癌患者临床结局 OS 的不利因素。由于报道 DFS/RFS 的文献存在异质性,因而采用随机效应模式进行分析,发现 miR-210 的高表达是乳腺癌 DFS/RFS 的不利因子(HR=2.81,  $P=0.006$ ),结果具有统计学意义。进行敏感性分析,剔除异质性来源的文献后,合并 HR=4.10,  $P < 0.001$ ,结论与 meta 分析一致,因

此该 meta 分析结论较为稳定。本次结论与以往研究结果并不完全相同,2012 年 Hong 等<sup>[32]</sup>的 meta 分析结果显示:miR-210 高表达患者 OS 的合并 HR 值为 3.39 (95%CI:2.04~5.63,  $P < 0.05$ ),但该文中误将 Toyama 等研究的 DFS 的 HR 值合并入 OS 中;并且,本文纳入了更多最新的文献资料,并准确提取了相关数据进行合并,因而结果会与 Hong 等的不同。2014 年 Wang 等<sup>[33]</sup>的 meta 分析发现:miR-210 高表达并不是乳腺癌 OS 准确预后的因素(合并 HR=1.63, 95% CI:0.47~5.67,  $P = 0.443$ ),也不能作为预测乳腺癌 DFS 的因子(合并 HR=2.03, 95% CI:0.90~4.57,  $P=0.088$ ),由于该文中纳入的患者为 1~4 期,而本研究纳入的是非转移的 1~3 期患者,因此导致两文结论不一致。

Camps 等<sup>[19]</sup>发现乳腺癌组织中 miR-210 表达量与癌肿的大小有关:肿瘤大的组织中 miR-210 的表达量较高。另一项研究表明:HER-2 阳性的乳腺癌患者,血清游离 miR-210 含量越高,局部淋巴结转移数目越多,患者对曲妥珠单抗行新辅助治疗的敏感性越差<sup>[34]</sup>。Toyama 等<sup>[26]</sup>的研究显示:在三阴性乳腺癌中,miR-210 表达量明显高于 ER(-)/HER-2(+)的乳腺癌。高表达的 miR-210 对乳腺癌患者预后的影响可能与以上因素有关。

然而由于以下方面的不足,导致本次分析仍然存在一定的局限性:①由于搜索的资料类型为中文和英文,其他的相关研究则会被忽略,因而可能影响了资料的全面性;②因为各研究的样本量大小不同,根据 miR-210 的表达量进行分组的临界值也不同,各研究之间未能设定统一分组的数值标准,可能会影响 miR-210 预测乳腺癌结局的效能;③虽然 Egger 检验并未发现明显的偏移( $P > 0.005$ ),但由于符合纳入标准的文献数量较少,并且有部分文献结论来源于单因素分析,所以无法有力排除偏移。总之,由于各种混杂因素和以上局限性的存在,本次 meta 分析的结论还需要更多大样本、多中心、多因素、高质量的临床研究来进一步证实。今后将继续密切关注 miR-210 表达异常与乳腺癌患者预后关系的研究进展,及时、全面地搜集相关资料,定期更新该系统评价,以便得出更加准确、科学的结论。

#### [参考文献]

- [1] Yeo B, Turner NC, Jones A. An update on the medical management of breast cancer[J]. BMJ, 2014, 348:g3608

- [2] Bartel DP. MicroRNAs: genomics, biogenesis, mechanism, and function[J]. *Cell*, 2004, 116(2): 281-297
- [3] Hagman Z, Larne O, Edsjo A, et al. miR-34c is downregulated in prostate cancer and exerts tumor suppressive functions[J]. *Int J Cancer*, 2010, 127(12): 2768-2776
- [4] Li L, Yuan L, Luo J, et al. MiR-34a inhibits proliferation and migration of breast cancer through down-regulation of Bcl-2 and SIRT1[J]. *Clin Exp Med*, 2013, 13(2): 109-117
- [5] Lee KH, Lin FC, Hsu TI, et al. MicroRNA-296-5p (miR-296-5p) functions as a tumor suppressor in prostate cancer by directly targeting Pin1[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2014, 1843(9): 2055-2066
- [6] le Sage C, Nagel R, Egan DA, et al. Regulation of the p27 (Kip1) tumor suppressor by miR-221 and miR-222 promotes cancer cell proliferation[J]. *EMBO J*, 2007, 26(15): 3699-3708
- [7] Zhang J, Han L, Ge Y, et al. miR-221/222 promote malignant progression of glioma through activation of the Akt pathway[J]. *Int J Oncol*, 2010, 36(4): 913-920
- [8] Xia X, Yang B, Zhai X, et al. Prognostic role of microRNA-21 in colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e80426; 913-920
- [9] Wang Y, Li J, Tong L, et al. The prognostic value of miR-21 and miR-155 in non-small-cell lung cancer: a meta-analysis[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2013, 43(8): 813-820
- [10] Teixeira AL, Ferreira M, Silva J, et al. Higher circulating expression levels of miR-221 associated with poor overall survival in renal cell carcinoma patients[J]. *Tumour Biol*, 2014, 35(5): 4057-4066
- [11] Chen J, Wang W, Zhang Y, et al. Predicting distant metastasis and chemoresistance using plasma miRNAs[J]. *Med Oncol*, 2013, 31(1): 799
- [12] McCormick RI, Blick C, Ragoussis J, et al. miR-210 is a target of hypoxia-inducible factors 1 and 2 in renal cancer, regulates ISCU and correlates with good prognosis[J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(5): 1133-1142
- [13] Ying Q, Liang L, Guo W, et al. Hypoxia-inducible microRNA-210 augments the metastatic potential of tumor cells by targeting vacuole membrane protein 1 in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2011, 54(6): 2064-2075
- [14] Qu A, Du L, Yang Y, et al. Hypoxia-inducible MiR-210 is an independent prognostic factor and contributes to metastasis in colorectal cancer[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3): e90952
- [15] Eilertsen M, Andersen S, Al-Saad S, et al. Positive prognostic impact of miR-210 in non-small cell lung cancer [J]. *Lung Cancer*, 2014, 83(2): 272-278
- [16] Lai NS, Dong QS, Ding H, et al. MicroRNA-210 overexpression predicts poorer prognosis in glioma patients[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21(5): 755-760
- [17] Cai H, Lin L, Cai H, et al. Prognostic evaluation of microRNA-210 expression in pediatric osteosarcoma [J]. *Med Oncol*, 2013, 30(2): 499
- [18] Mei Y, Gao C, Wang K, et al. Effect of microRNA-210 on prognosis and response to chemotherapeutic drugs in pediatric acute lymphoblastic leukemia [J]. *Cancer Sci*, 2014, 105(4): 463-472
- [19] Camps C, Buffa FM, Colella S, et al. hsa-miR-210 Is induced by hypoxia and is an independent prognostic factor in breast cancer [J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(5): 1340-1348
- [20] Markou A, Yousef GM, Stathopoulos E, et al. Prognostic significance of metastasis-related microRNAs in early breast cancer patients with a long follow-up[J]. *Clin Chem*, 2014, 60(1): 197-205
- [21] Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, et al. Meta-analysis of observational studies in epidemiology: a proposal for reporting. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) group [J]. *JAMA*, 2000, 283(15): 2008-2012
- [22] Fu X, Han Y, Wu Y, et al. Prognostic role of microRNA-21 in various carcinomas: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Clin Invest*, 2011, 41(11): 1245-1253
- [23] Tierney JF, Stewart LA, Ghersi D, et al. Practical methods for incorporating summary time-to-event data into meta-analysis[J]. *Trials*, 2007, 8(1): 16
- [24] Rothe F, Ignatiadis M, Chaboteaux C, et al. Global microRNA expression profiling identifies MiR-210 associated with tumor proliferation, invasion and poor clinical outcome in breast cancer[J]. *PLoS One*, 2011, 6(6): e20980
- [25] Radojicic J, Zaravinos A, Vrekoussis T, et al. MicroRNA expression analysis in triple-negative (ER, PR and Her2/neu) breast cancer[J]. *Cell Cycle*, 2011, 10(3): 507-517
- [26] Toyama T, Kondo N, Endo Y, et al. High expression of microRNA-210 is an independent factor indicating a poor prognosis in Japanese triple-negative breast cancer patients[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2012, 42(4): 256-263
- [27] Volinia S, Galasso M, Sana ME, et al. Breast cancer signatures for invasiveness and prognosis defined by deep sequencing of microRNA[J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2012, 109(8): 3024-3029
- [28] Chan SY, Zhang YY, Hemann C, et al. MicroRNA-210 controls mitochondrial metabolism during hypoxia by re-

pressing the iron-sulfur cluster assembly proteins ISCU1/2[J]. *Cell Metab*, 2009, 10(4):273-284

[29] Chen Z, Li Y, Zhang H, et al. Hypoxia-regulated microRNA-210 modulates mitochondrial function and decreases ISCU and COX10 expression[J]. *Oncogene*, 2010, 29(30):4362-4368

[30] Puissegur MP, Mazure NM, Bertero T, et al. miR-210 is overexpressed in late stages of lung cancer and mediates mitochondrial alterations associated with modulation of HIF-1 activity[J]. *Cell Death Differ*, 2011, 18(3):465-478

[31] Huang X, Zuo J. Emerging roles of miR-210 and other non-coding RNAs in the hypoxic response[J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2014, 46(3):220-232

[32] Hong L, Yang J, Han Y, et al. High expression of miR-210 predicts poor survival in patients with breast cancer: a meta-analysis[J]. *Gene*, 2012, 507(2):135-138

[33] Wang J, Zhao J, Shi M, et al. Elevated expression of miR-210 predicts poor survival of cancer patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2014, 9(2):e89223

[34] Jung EJ, Santarpia L, Kim J, et al. Plasma microRNA 210 levels correlate with sensitivity to trastuzumab and tumor presence in breast cancer patients[J]. *Cancer*, 2012, 118(10):2603-2614

[收稿日期] 2015-07-19

## 本刊来稿题名和作者署名的注意事项

### 1. 题名

- (1) 题名应以简明、确切的词语反映文章中最重要特点内容, 要符合编制题录、索引和检索的有关原则, 并有助于选定关键词。
- (2) 中文题名一般不超过 20 个字, 必要时可加副题名。
- (3) 英文题名应与中文题名含义一致。
- (4) 题名应避免使用非公用的缩写词、字符、代号, 尽量不出现数学式或化学式。

### 2. 作者署名和工作单位

- (1) 文章都应有作者署名, 这是文责自负和拥有著作权的标志;
- (2) 作者姓名署于题名下方;
- (3) 英文摘要中附与中文同样的作者姓名与排列顺序, 写法为: 姓前名后, 姓和名的首字母大写, 其余字母小写, 如 Zhou Ping, Shi Honglei;
- (4) 作者单位需注明全称(标注到二级或三级单位, 如“南京医科大学第一附属医院心内科”, “南京医科大学公共卫生学院流行病与统计学系”)、所在城市及邮政编码;
- (5) 对于有基金课题资助的论文需在课题负责人的名字后加上标“\*”, 并在论文首页下补充基金名称、编号, 以及课题负责人的 E-mail。
- (6) 本刊对于没有课题资助的文章一律不标注通讯作者。