

基于TCGA数据库构建三阴性乳腺癌预后相关的ceRNA调控网络及分析

肖珊珊^{1,2}, 李越¹, 周艳阳¹, 何谦¹

(1. 西安交通大学第二附属医院检验科, 西安 710004; 2. 空军军医大学唐都医院儿科, 西安 710038)

摘要:目的 通过分析癌症基因组图谱(the cancer genome atlas, TCGA)数据库构建三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC)预后相关的竞争性内源性核糖核酸(competitive endogenous RNA, ceRNA)调控网络。方法 从TCGA数据库中下载TNBC lncRNA表达RNAseq数据,对TNBC患者的mRNA,miRNA和lncRNA进行差异表达分析,并进一步行生存分析,得到与乳腺癌有明显差异表达同时也对生存有相关性的mRNA,miRNA和lncRNA。同时构建lncRNA-miRNA-mRNA相关ceRNA调控网,再对生存相关lncRNA所相关的mRNA进一步功能富集和注释,并构建蛋白质互作网络最终用关键基因通过人类蛋白质图谱(the human protein atlas, HPA)数据库进行验证。结果 在TCGA中共找到TNBC差异表达mRNA 2 331个、差异miRNA 100个和差异lncRNA 1 269个。ceRNA调控网中的mRNA在细胞黏附、唾液分泌和血小板活化、用于IgA产生的肠道免疫网络、补体和凝血级联反应等信号通路中明显富集。生存分析中,1个差异mRNA(NMUR1),1个差异表达miRNA(hsa-miR-6832-3p),2个差异表达的lncRNA(AC104809, LINC01297)的表达量均与TNBC患者的预后相关,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。最后利用HPA数据库对NMUR1蛋白水平和生存分析验证,NMUR1的高表达患者的总生存期显著高于NMUR1低表达组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 成功构建了促进TNBC发生发展的lncRNA-miRNA-mRNA调控网络,筛选得到生存相关的差异mRNA,miRNA和lncRNA为TNBC发病机制的研究和诊疗生物标志物的探索提供参考依据。

关键词:三阴性乳腺癌;癌症基因组图谱;竞争性内源性RNA调控网络

中图分类号:R737.9;R730.43 文献标识码:A 文章编号:1671-7414(2023)01-083-07

doi:10.3969/j.issn.1671-7414.2023.01.016

Construction and Analysis of ceRNA Regulatory Network Related to Prognosis of Triple Negative Breast Cancer Based on TCGA Database

XIAO Shan-shan^{1,2}, LI Yue¹, ZHOU Yan-yang¹, HE Qian¹

(1. Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, China;

2. Department of Pediatrics, Tangdu Hospital of Air Force Military Medical University, Xi'an 710038, China)

Abstract: Objective By analyzing the cancer genome atlas (TCGA) database, a competitive endogenous RNA (ceRNA) regulatory network related to the prognosis of triple negative breast cancer (TNBC) was constructed. **Methods** Download TNBC lncRNA expression RNAseq data from the TCGA database, analyzed the differential expression of mRNA, miRNA and lncRNA in TNBC patients, and further conduct survival analysis to obtain mRNA, miRNA and lncRNA that have significant differential expression with breast cancer and were also relevant to survival. At the same time, the lncRNA-miRNA-mRNA related ceRNA regulatory network was constructed, and then the mRNA related to survival related lncRNA was further enriched and annotated, and the protein interaction network was constructed. Finally, the key genes were verified by the human protein atlas (HPA) database. **Results** 2 331 differentially expressed mRNA, 100 differentially expressed miRNA and 1 269 differentially expressed lncRNA were found in TCGA in triple negative breast cancer. The mRNA in the ceRNA regulatory network was significantly enriched in signal pathways such as cell adhesion, salivary network for IgA production, complement and coagulation cascade immune, platelet activation, intestinal in survival analysis, the expression of 1 differential mRNA (NMUR1), 1 differential expression miRNA (hsa-miR-6832-3p), and 2 differential expression lncRNAs (AC104809, LINC01297) were all related to the prognosis of TNBC patients, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Finally, the analysis of NMUR1 protein level and survival using HPA database verified that the overall survival of patients with high NMUR1 expression was significantly higher than that of patients with low NMUR1 expression, and the difference was statistically

作者简介:肖珊珊(1989-),女,硕士研究生,主管检验技师,主要从事临床检验、免疫学研究, E-mail: 383279688@qq.com。

通讯作者:何谦(1971-),女,博士,主任技师,主要从事生化和分子生物学研究, E-mail: qianh0511@163.com。

significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The lncRNA- miRNA- mRNA regulatory network promoting the occurrence and development of TNBC has been successfully constructed, and the survival related differential mRNA, miRNA and lncRNA have been screened, providing a reference for the study of the pathogenesis of triple negative breast cancer and the exploration of biomarkers for diagnosis and treatment.

Keywords: triple negative breast cancer (TNBC); the cancer genome atlas (TCGA); competitive endogenous RNA (ceRNA) network

乳腺癌发病率位列女性恶性肿瘤第一位,并且呈持续上升状态,严重影响女性的生命健康质量^[1],具有缺乏雌激素受体(estrogen receptor, ER)和孕激素受体(progesterone receptor, PR),并且不存在人表皮生长因子受体2(human epidermal growth factor receptor 2, HER2)扩增^[2]特征的三阴性乳腺癌(triple negative breast cancer, TNBC),是一种特殊亚型的乳腺癌,其发病率占所有乳腺癌的20%^[3]。它具有较高转移率、较高的增殖活性、较强的侵袭性、局部复发率高及远期预后较差的特点^[4]。

随着研究深入,长链非编码RNA(long non-coding RNA, lncRNA)在表观遗传修饰及基因转录和翻译中的调控作用受到重视^[5]。近些年越来越多的报道表明lncRNA的表达异常与肿瘤密切相关^[6]。SALMENA等^[7]在2011年首次提出竞争性内源性RNA(competitive endogenous RNA, ceRNA)假说,lncRNA作为ceRNA网络中重要靶点,通过“分子海绵”作用于miRNA,进而在翻译水平调控下游基因的表达。有报道称lncRNA浆细胞瘤多样异位基因1(PVT1)在乳腺癌组织中的相对表达量显著高于癌旁正常组织^[8],是癌症相关基因的结合区。CHI等^[9]的研究结果表明SNHG5的下调抑制乳腺癌增殖,并通过海绵样miR-154-5p导致细胞周期停滞在G1期。这不仅为TNBC深入研究提供了新的思路,同时也为寻找肿瘤潜在的生物标志物及靶向治疗提供了新的思路。

本研究拟利用公共数据库癌症基因组图谱(the Cancer Genome Atlas, TCGA)探究三阴性乳腺癌发生发展预后相关的异常基因表达谱,寻找预后相关lncRNA,构建ceRNA竞争性网络及基因互作网络,以期对TNBC的个体化治疗提供理论依据。

1 材料和方法

1.1 资料来源 从肿瘤基因组图谱TCGA(<http://cancergenome.nih.gov/>)中获取原发性乳腺癌组织TCGA-BRCA, miRNA, lncRNA readscount数据和临床数据(时间截止2022年1月)。获得1222个样本的转录组counts数据,其中正常癌旁组织样本113个,肿瘤样本1109个。根据样本临床的特征,将肿瘤样本的ER, PR和Her-2均为阴性的乳腺癌样本为TNBC,反之判定non-TNBC,共获得166例TNBC

样本和992例non-TNBC样本。

1.2 方法

1.2.1 差异表达基因筛选:使用Deseq2 R包分析TNBC癌组织, non-TNBC癌组织, Normal正常癌旁组织的差异mRNA, miRNA和lncRNA,同时进行readscount数据归一化和差异计算,设置foldchange > 2, $P < 0.05$ 视为有统计学意义。

1.2.2 ceRNA调控网的构建:使用lncBaseV2数据库预测三阴性乳腺癌差异lncRNA可能作用的靶向miRNA。将差异和预后显著的miRNA与靶向miRNA取交集。使用TargetScan预测miRNA可能调控的靶向基因,并将差异基因和预后显著的基因与靶向基因做交集。运用cytoscape软件构建调控网络模型。

1.2.3 差异基因功能富集和注释:采用以R语言为基础的clusterProfiler R包对差异基因集进行GO功能富集分析和KEGG通路富集分析,富集分析以 $P < 0.05$ 作为显著性富集。

1.2.4 蛋白质相互作用网络构建:通过string数据库Version: 11.0进行蛋白互作分析。

1.2.5 Kaplan-Meier曲线分析:使用survival包, survminer包分析mRNA, miRNA, lncRNA表达对生存预后的影响,设置参数 $P < 0.05$,病人样本使用表达中位数(median)分为高低表达组,筛选对TNBC生存预后影响显著的差异mRNA, lncRNA和miRNA。

1.2.6 关键基因的蛋白水平验证和生存分析验证:利用人类蛋白质图谱(the human protein atlas, HPA)数据库中获关键基因蛋白免疫组化染色数据和生存分析数据进行结果验证。

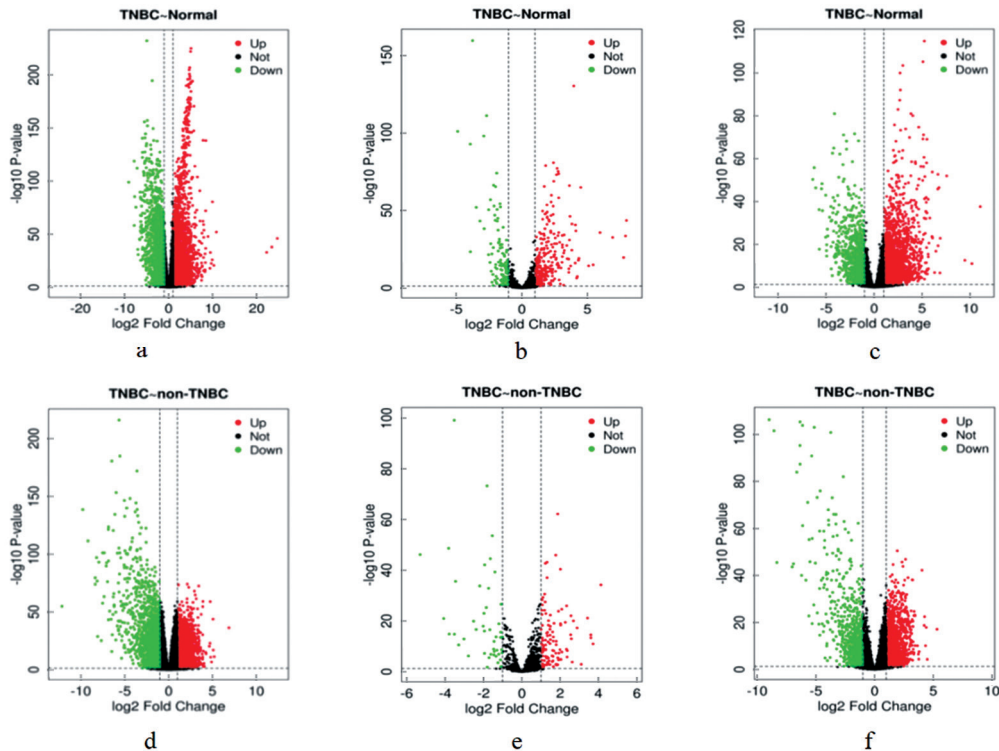
1.3 统计学分析 使用Deseq2 R包, VennDiagramR包对数据进行统计分析。绘制Kaplan-Meier生存曲线,比较高低风险组的总体生存时间,进行log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 TNBC差异表达基因的筛选结果 通过Deseq2 R包筛选出TNBC样本与正常癌旁组织样本的差异基因6549个,其中上调基因3923个,下调基因2626个(图1a);差异miRNA453个,其中上调miRNA327个,下调miRNA126个(图1b);差异lncRNA3324个,其中上调lncRNA2286个,下调

lncRNA 1 038 个(图 1c)。同时筛选出 NBC 样本与非 TNBC 样本差异表达的 mRNA 3 702 个,其中上调 2 018 个,下调 1 684 个(图 1d); 差异 miRNA 161 个,其中上调 miRNA 115 个,下调 miRNA 46 个(图

1e); 差异 lncRNA 2 227 个,其中上调 lncRNA 1 251 个,下调 lncRNA 976 个(图 1f)。两组差异 mRNA, miRNA, lncRNA 取交集,分别得到 TNBC 差异基因 2 331 个, miRNA 100 个, lncRNA 1 269 个。

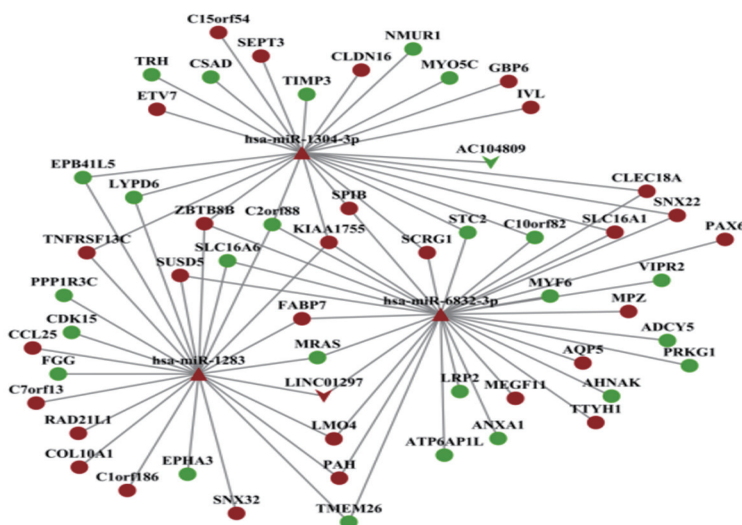


注: a:TNBC 样本与正常癌旁组织样本的差异表达 mRNA 的火山图; b:TNBC 样本与正常癌旁组织样本的差异表达 miRNA 的火山图; c:TNBC 样本与正常癌旁组织样本的差异表达 lncRNA 的火山图; d: TNBC 样本与非 TNBC 样本的差异表达 mRNA 的火山图; e: TNBC 样本与非 TNBC 样本的差异表达 miRNA 的火山图; f: TNBC 样本与非 TNBC 样本的差异表达 lncRNA 的火山图; 上调基因标记为红色, 下调基因标记为绿色。

图 1 TNBC 差异表达的 mRNA, miRNA 和 lncRNA 的火山图

2.2 乳腺癌中的 ceRNA 调控网的构建 见图 2。基于 TNBC 差异性表达的 lncRNA, miRNA 和 mRNA, 构建了由 2 个 lncRNA, 3 个 miRNA, 60 个 mRNA 参与的乳腺癌 ceRNA 网络。揭示了

TNBC 中 lncRNA-miRNA-mRNA 之间的潜在调控关系, 其中与 hsa-miR-6832-3p 相互作用的 lncRNA 和 mRNA 种类最多。



其中箭头代表 lncRNA, 三角代表 miRNA, 圆形代表 mRNA; 绿色代表下调, 红色代表上调。

图 2 lncRNA-miRNA-mRNA ceRNA 网络

2.3 对 TNBC 中 ceRNA 调控网的 mRNA 进行 GO 功能和 KEGG 通路分析 通过对调控网中 60 个差异表达基因集进行功能富集分析, 结果显示这些基因 GO 功能上主要富集在细胞间黏附的调节、质膜外侧、鸟苷酸结合、主动跨膜转运蛋白活性等细胞

功能上, 见图 3。KEGG 通路分析显示这些基因主要富集在细胞黏附、唾液分泌、血小板活化、用于 IgA 产生的肠道免疫网络、补体和凝血级联反应等信号通路, 见图 4。上述结果表明, 差异表达基因可能在乳腺癌的发生和进展中起重要作用。

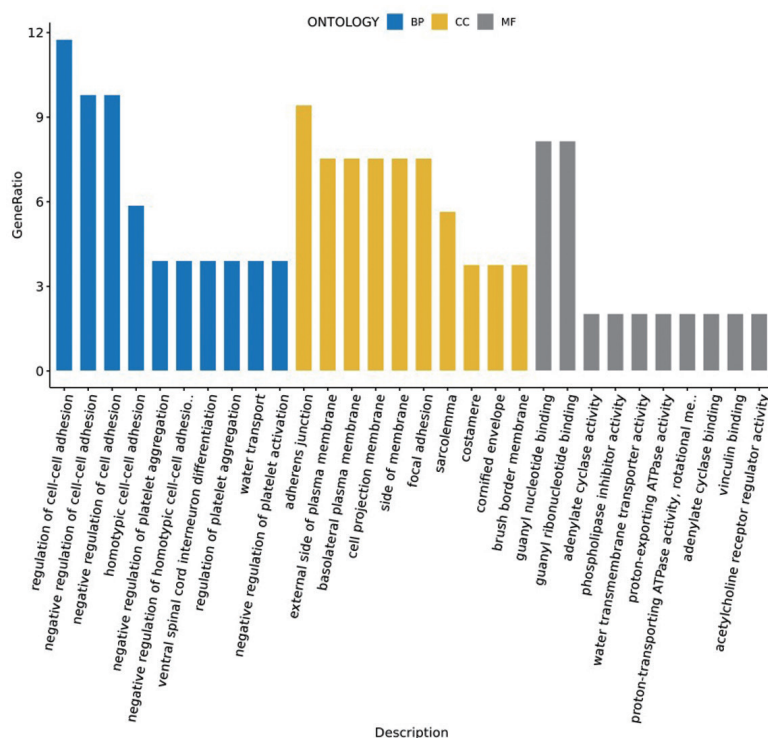


图3 调控网中 60 个差异表达基因功能富集柱状图

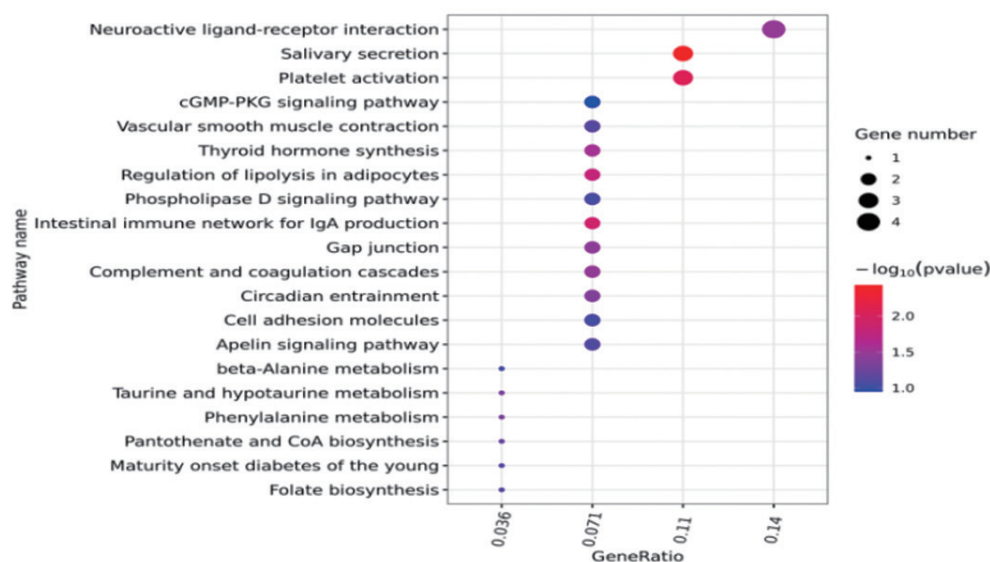


图4 调控网中 60 个差异表达基因 KEGG 通路分析气泡图

2.4 TNBC 相关蛋白互做分析网络图 见图 5。通过将重叠的差异基因放入在线工具 STRING 中, 得到这些基因的蛋白质相互作用网络图 (protein-protein interaction, PPI), 使用 cytoscape 软件对蛋白相互作用的结果进行可视化。

2.5 KM 数据库生存分析 见图 6。借助 Kaplan-Meier 曲线分析法找出与生存显著相关的 mRNA, miRNA, lncRNA。结果显示 1 个差异 mRNA (NMUR1), 1 个差异表达 miRNA (hsa-miR-6832-3p), 2 个差异表达的 lncRNA (AC104809,

LINC01297) 的表达量均与 TNBC 患者的预后相关, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

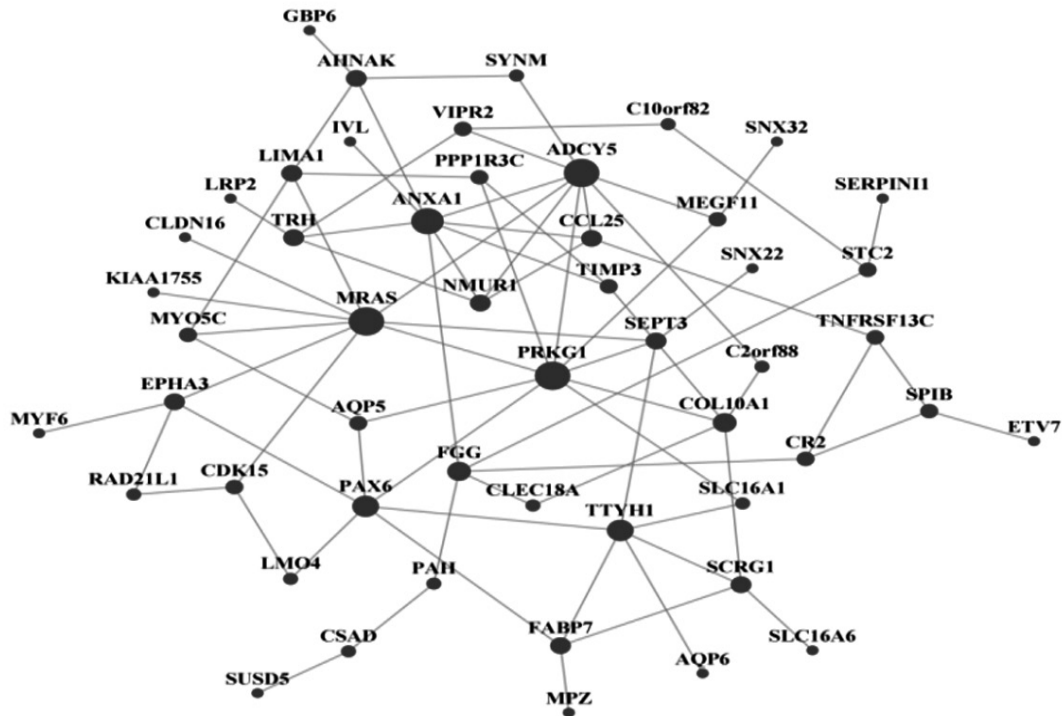
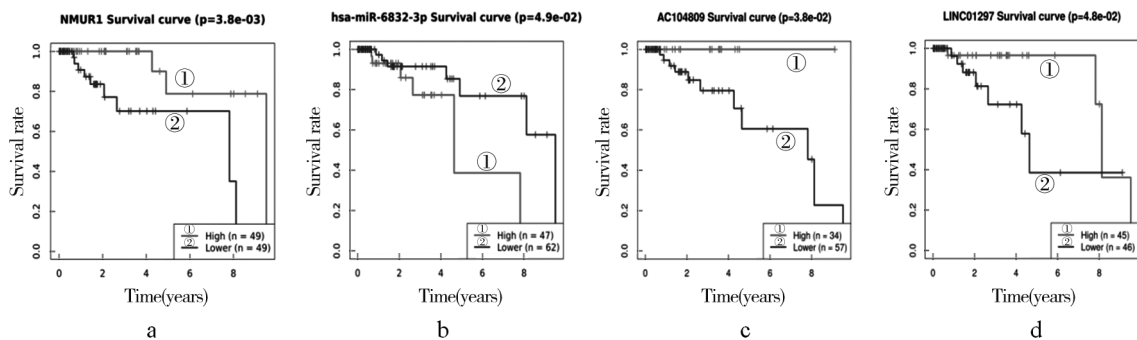


图5 调控网中60个差异表达基因的蛋白质互作网络分析网络图



a: NMUR1 在 TNBC 患者中的生存曲线; b: hsa-miR-6832-3p 在 TNBC 患者中的生存曲线; c: AC104809 在 TNBC 患者中的生存曲线; d: LINC01297 在 TNBC 患者中的生存曲线。

图6 TNBC 显著差异 mRNA, miRNA, lncRNA 的生存曲线

2.6 蛋白质水平 NMUR1 在乳腺癌细胞的表达情况及生存情况验证 HPA 数据库中 NMUR1 在 BRCA 和正常乳腺组织中的表达结果显示, NMUR1 在 BRCA 肿瘤组织中低表达 (图 7a), 在正常乳腺组织中高表达 (图 7b)。另外, 通过 HPA 数据库分析结果同样验证了 NMUR1 的高表达患者的总生存期显著高于 NMUR1 低表达组 (图 7c), 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

3 讨论

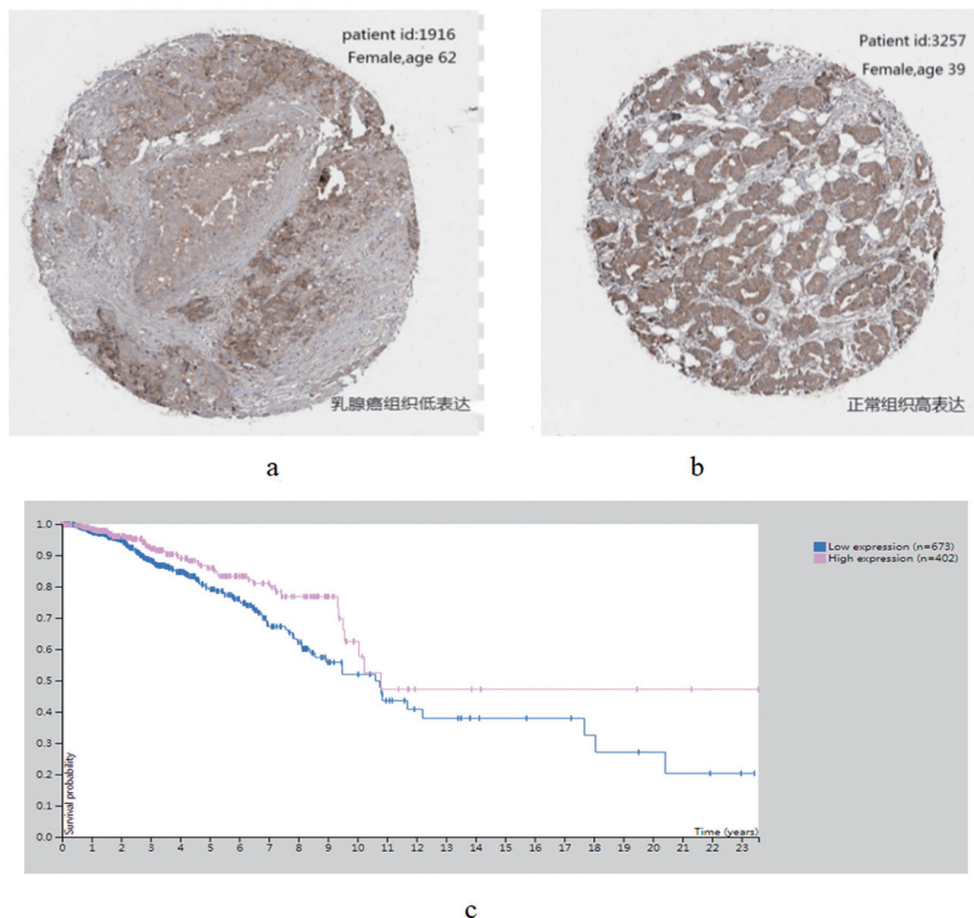
近些年越来越多的报道表明 lncRNA 的表达异常与肿瘤密切相关。有研究表明^[10], lnc-ZNF469-3 在肺转移性 TNBC 细胞中高表达, 与 miR-574-5p 相互作用影响 ZEB1 的表达, 从而增强了 TNBC 细胞的转移、侵袭。lncRNA, 这类新型的鉴别非

TNBC 与 TNBC 潜在的生物标志物和癌症的治疗靶标, 对其研究正在逐渐升温。而通过 TCGA 和 HPA 数据库构建 TNBC 预后相关的 ceRNA 调控网络, 并对网络中的重要调控分子在疾病进程中的作用机制, 有利于发现新的肿瘤预后标志物并拓展了新的研究领域。

本研究基于生物信息学成功构建由 2 个 lncRNA, 3 个 miRNA, 60 个 mRNA 组成 ceRNA 调控网络, 并对 60 个差异基因进行 GO 注释和 KEGG 富集通路分析, 可以认为在 TNBC 中相关 lncRNA 与 miRNA 相互作用并通过调控这些差异基因的表达激活或阻断上述通路进而影响 TNBC 的发生发展及预后的作用, 所富集得到的功能和通路均与肿瘤的侵袭转移、预后密切相关, 同时, 对 TNBC 的

lncRNA 靶点的发掘也为本研究建立的 ceRNA 调控轴提供了可靠的证据。进一步通过 K-M 曲线分析法,找到与生存显著相关的 2 个 lncRNA (AC104809, LINC01297), 1 个 miRNA (hsa-miR-6832-3p) 和 1 个 mRNA (NMUR1), 其有可能成为预测 TNBC 预后的潜在生物标志物。有研究表明 AC104809 有可能成为预测胰腺癌、肺癌预后的潜在生物标志物^[11], 而 LINC01297 与癌症的浸润免疫细胞相关^[12], 但 AC104809, LINC01297 在三阴性乳腺癌中的具

体研究较少。与杨净渝等^[13]的研究结果一致,作为本研究中相互作用的 lncRNA 和 mRNA 种类最多的 miRNA (hsa-miR-6832-3p), 在乳腺癌患者中 miR-6832-3p 的表达升高。查阅相关文献报道, NMUR1 主要表达在胃肠道、肺、气管、乳腺等多种器官里, 且 NMUR1 在乳腺癌组织中表达下调^[14]。本研究建立的全新的 ceRNA 网络中显示, 通过下调 AC104809 和上调 LINC01297, 靶向调控 hsa-miR-6832-3p, 抑制 NMUR1 的表达, 从而影响 TNBC 的预后和进展。



a: 乳腺癌患者 NMUR1 的蛋白表达情况; b: 正常组织 NMUR1 的蛋白表达情况; c: HPA 数据库中 NMUR1 在乳腺癌患者中的生存曲线图。

图7 HPA 数据库 NMUR1 蛋白表达情况和生存曲线验证图

在后面的 HPA 数据库的验证中 NMUR1 在 BRCA 肿瘤组织中低表达, 在正常乳腺组织中高表达, 且与 TCGA 数据分析结果一致。表明 NMUR1 低表达与乳腺癌预后显著相关, 通过下调 AC104809 和上调 LINC01297, 靶向调控 hsa-miR-6832-3p, 从而抑制 NMUR1 的表达, 进一步影响 TNBC 的预后和进展。综上所述 NMUR1 有可能成为一个新的潜在的 TNBC 乳腺癌预后标志物或者疾病新靶标。

本研究建立全新的 ceRNA 网络并高效发掘了综合且全面的 TNBC 预后相关的靶点, 其结果尚需体内实验的进一步验证。在后续的研究中, 将通过上调或下调乳腺癌细胞中 miR-6832-3p 的表达, 观

察 lncRNA (AC104809, LINC01297) 和 NMUR1 是否变化, 对 TNBC 的 ceRNA 网络调控机制及其个性化诊疗靶标进行深入探索。

参考文献:

- [1] 黄晶晶, 彭名奎. miRNA 和 lncRNA 与乳腺癌关系的研究进展 [J]. 现代医药卫生, 2022, 38(5):807-811. HUANG Jingjing, PENG Mingkui. Research progress on the relationship between miRNA and lncRNA and breast cancer [J]. Journal of Modern Medicine & Health, 2022, 38(5):807-811.
- [2] 陈茂山, 吕青. 《基于人口登记数据 2000 ~ 2020 年全球乳腺癌发病和死亡率分析》要点解读 [J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2022, 29(4): 401-406.

(下转第 106 页)

- [9] VATS A, TREJO-CERRO O, THOMAS M, et al. Human papillomavirus E6 and E7: What remains [J]. *Virus Research*, 2021, 11: 200213.
- [10] CHEN Yulian, QIU Xingdi, WANG Wenjing, et al. Human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia progression are associated with increased vaginal microbiome diversity in a Chinese cohort[J]. *BMC Infectious Diseases*, 2020, 20(1): 629.
- [11] FAN Qingjie, WU Yuanhang, LI Mechou, et al. *Lactobacillus spp.* create a protective micro-ecological environment through regulating the core fucosylation of vaginal epithelial cells against cervical cancer[J]. *Cell Death & Disease*, 2021, 12(12): 1094.
- [12] PAVLOVIKJ N, GOMES-NETO J C, DEOGUN J S, et al. Systems-based approach for optimization of assembly-free bacterial MLST mapping [J]. *Life (Basel)*, 2022, 12(5): 670.
- [13] RAMACHANDRAN P, LACHER D W, PFEILER E A, et al. Development of a tiered multilocus sequence typing scheme for members of the *Lactobacillus acidophilus* complex[J]. *Applied and Environmental Microbiology*, 2013, 79(23): 7220-7228.

收稿日期: 2022-07-13

修回日期: 2022-08-10

(上接第88页)

- CHEN Maoshan, LÜ Qing. Interpretation of the global patterns of breast cancer incidence and mortality: A population-based cancer registry data analysis from 2000 to 2020 [J]. *Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery*, 2022, 29(4): 401-406.
- [3] 张密, 董倩. 三阴性乳腺癌免疫治疗的研究进展 [J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2020, 29(8): 614-620.
- ZHANG Mi, DONG Qian. Research progress of triple negative breast cancer immunotherapy [J]. *Chinese Journal of Clinical Oncology and Rehabilitation*, 2020, 29(8): 614-620.
- [4] 刘世浩, 张欣, 呼国庆, 等. 三阴性乳腺癌新辅助化疗后组织中 Ki-67 表达变化及其与疗效和预后的相关性 [J]. *现代肿瘤医学*, 2021, 29(5): 773-776.
- LIU Shihao, ZHANG Xin, HU Guoqing, et al. The Ki-67 expression change after neoadjuvant chemotherapy in triple negative breast cancer and the correlation with efficacy and prognosis [J]. *Journal of Modern Oncology*, 2021, 29(5): 773-776.
- [5] 胡宇辰, 尹恬恬, 李倩, 等. 长链非编码 RNA HULC 对胶质母细胞瘤原位移植瘤模型肿瘤生长的促进作用 [J]. *中山大学学报 (医学版)*, 2020, 41(1): 60-68.
- HU Yuchen, YIN Tiantian, LI Qian, et al. Long non-coding RNA HULC enhances tumor growth in orthotopic xenograft model of glioblastoma [J]. *Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences)*, 2020, 41(1): 60-68.
- [6] WANG Dongtao, SONG Qiang, ZHAO Tianyong, et al. Long non-coding RNA MRPS30 divergent transcript can be detected in the cytoplasm of triple-negative breast cancer cells and is targeted by microRNA-130b [J]. *Bioengineered*, 2022, 13(3): 5954-5961.
- [7] SALMENA L, POLISENO L, TAY Y, et al. A ceRNA hypothesis: the rosetta stone of a hidden RNA language [J]. *Cell*, 2011, 146(3): 353-358.
- [8] 牛智平, 王娟, 汪富涛, 等. 乳腺癌组织中 lncRNA PVT1 的表达与患者临床特征及总体生存率的关系 [J]. *现代检验医学杂志*, 2020, 35(5): 134-136.
- NIU Zhiping, WANG Juan, WANG Futao, et al. Relationship between the expression of lncRNA PVT1 in breast cancer tissues and the clinical characteristics and overall survival rate of patients [J]. *Journal of Modern Laboratory Medicine*, 2020, 35(5): 134-136.
- [9] CHI Jiangrui, YU Zhihao, LIU Bowen, et al. SNHG5 promotes breast cancer proliferation by sponging the miR-154-5p/PCNA axis [J]. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2019, 17: 138-149.
- [10] 苏雨, 徐美佳, 王家立, 等. ceRNA 竞争性网络在三阴性乳腺癌中的研究进展 [J]. *生命的化学*, 2021, 41(5): 1010-1017.
- SU Yu, XU Meijia, WANG Jiali, et al. Research progress of competing endogenous RNA in triple negative breast cancer [J]. *Chemistry of Life*, 2021, 41(5): 1010-1017.
- [11] CAO Qing, DONG Zewen, LIU Shuzhen, et al. Construction of a metastasis-associated ceRNA network reveals a prognostic signature in lung cancer [J]. *Cancer Cell International*, 2020, 20(1): 208.
- [12] WANG Zijun, WANG Yinhuai, PENG Mou, et al. UBASH3B is a novel prognostic biomarker and correlated with immune infiltrates in prostate cancer [J]. *Frontiers in Oncology*, 2019, 9: 1517.
- [13] 杨净渝, 邱爽, 陈昕. lncBRM 对乳腺癌细胞生长的影响及作用机制 [J]. *中国癌症防治杂志*, 2020, 12(2): 175-180.
- YANG Jingyu, QIU Shuang, CHEN Xin. Effect of lncBRM on the growth of breast cancer cells and its mechanism [J]. *Chinese Journal of Oncology Prevention and Treatment*, 2020, 12(2): 175-180.
- [14] 张华, 王耕, 王明华, 等. 基于 SurvivalMeth 数据库分析 NMUR1 在乳腺癌中的甲基化状态及其对预后的作用 [J]. *激光生物学报*, 2021, 30(4): 363-369.
- ZHANG Hua, WANG Geng, WANG Minghua, et al. Methylation of NMUR1 and its prognostic role in breast invasive carcinoma: analysis based on the data-mining of survival meth [J]. *Acta Laser Biology Sinica*, 2021, 30(4): 363-369.

收稿日期: 2022-06-08

修回日期: 2022-09-08