doi:10.11659/jjssx.03E023177

·临床研究·

血清miR-155、miR-23b在特发性肉芽肿乳腺炎和乳腺癌中的差异性表达及意义

何 姣,周瑜辉,马晓霞,齐 晶 (西安交通大学第一附属医院乳腺外科,陕西 西安 710061)

[摘 要] **目的** 探讨miR-155、miR-23b在特发性肉芽肿乳腺炎(IGM)和乳腺癌(BC)鉴别诊断中的作用。**方法** 选取2018年10月至2021年11月我院收治的32例IGM患者(ICM组)和40例BC患者(BC组),所有患者均经活检确诊。另外纳入33例健康女性作为对照组。比较患者的临床资料。采用实时荧光定量PCR检测血清miRNAs表达水平。采用受试者工作特征(*ROC*)曲线评估血清miR-155、miR-23b对IGM和BC的诊断价值。采用*Pearson*相关系数法评估相关性。**结果** 3组CRP、WBC、Hb、Hct、CA19-9、CA15-3、CA125水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。IGM组患者血清miR-155、miR-16-5p、miR-21-5p、miR-210-3p、miR-222-3p、miR-29c-3p表达水平较对照组升高($P<0.001$),血清miR-23b表达水平低于对照组($P<0.001$);BC组患者血清中以上miRNAs表达水平均高于对照组($P<0.001$)。BC组患者血清miR-155表达水平低于IGM组($P<0.001$),血清miR-23b表达水平高于IGM组($P<0.001$)。血清miR-155和miR-23b水平鉴别诊断IGM和BC的*ROC*曲线下面积(*AUC*)分别为0.722(95%*CI*:0.601~0.843)、0.765(95%*CI*:0.657~0.874),敏感度分别为81.00%、77.50%,特异度分别为65.00%、59.40%;二者联合鉴别诊断的*AUC*为0.869(95%*CI*:0.786~0.951),敏感度和特异度分别为84.10%和92.50%。IGM组血清miR-155与WBC、CRP水平均呈正相关($P<0.05$),而血清miR-23b与WBC、CRP水平均呈负相关($P<0.05$)。**结论** 血清miR-155和miR-23b有助于区分IGM和BC,可成为IGM和BC早期鉴别诊断的靶标。

[关键词] 特发性肉芽肿乳腺炎;乳腺癌;鉴别诊断;miR-155;miR-23b

[中图分类号] R655.8 [文献标志码] A [收稿日期] 2023-03-28

Differential expression and significance of serum miR-155 and miR-23b in idiopathic granulomatous mastitis and breast cancer

HE Jiao, ZHOU Yu-hui, MA Xiao-xia, QI Jing (Department of Breast Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi′an Jiaotong University, Xi′an Shaanxi 710061, China)

Abstract: Objective To investigate the roles of miR-155 and miR-23b in the differential diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis (IGM) and breast cancer (BC). **Methods** A total of 32 patients with IGM (the ICM group) and 40 patients with BC (the BC group) admitted to our hospital from October 2018 to November 2021 were selected. All patients were confirmed by biopsy. In addition, 33 healthy women were included as the control group. The clinical data of patients were compared. The expression levels of serum miRNAs were detected by real-time fluorescence quantitative PCR. The diagnostic value of serum miR-155 and miR-23b for IGM and BC was evaluated by *receiver operating characteristic* (*ROC*) curve. The *Pearson* correlation coefficient method was used to evaluate the correlation. **Results** There were statistically significant differences in the levels of CRP, WBC, Hb, Hct, CA19-9, CA15-3 and CA125 among the three groups ($P<0.05$). The expression levels of serum miR-155, miR-16-5p, miR-21-5p, miR-210-3p, miR-222-3p and miR-29c-3p in the IGM group were higher than those in the control group ($P<0.001$), and the expression level of serum miR-23b was lower than that in the control group ($P<0.001$). The expression levels of the above miRNAs of serum in the BC group were higher than those in the control group ($P<0.001$). The expression level of serum miR-155 in the BC group was lower than that in the IGM group ($P<0.001$), and the expression level of serum miR-23b was higher than that in the IGM group ($P<0.001$). The *area under* the *ROC curve* (*AUC*) for the differential diagnosis of IGM and BC by serum miR-155 and miR-23b levels were 0.722 (95%*CI*: 0.601 to 0.843) and 0.765 (95%*CI*: 0.657 to 0.874), respectively, with sensitivity of 81.00% and 77.50%, and specificity of 65.00% and 59.40%, respectively. The *AUC* of combined differential diagnosis was 0.869 (95%*CI*: 0.786 to 0.951), and the sensitivity and specificity were 84.10% and 92.50%, respectively. Serum miR-155 was positively correlated with WBC and CRP levels in the IGM group ($P<0.05$), while serum miR-23b was negatively correlated with WBC and CRP levels ($P<0.05$). **Conclusion** Serum miR-155 and miR-23b are helpful in distinguishing IGM from BC, and can be used as targets for early differential diagnosis of IGM and BC.

Keywords: idiopathic granulomatous mastitis; breast cancer; differential diagnosis; miR-155; miR-23b

[基金项目] 陕西省自然科学基础研究计划项目(2019JM-553)

特发性肉芽肿乳腺炎(idiopathic granulomatous mastitis,IGM)是一种罕见的慢性良性乳腺炎症疾病,其病因不明,临床和影像学表现与乳腺癌(breast cancer,BC)相似[1-2]。关于IGM的诊断和治疗是临床探讨的热点,其常通过病理组织活检确诊[2-3]。但是穿刺病理检查在不同病程患者中难度不一,且创伤较大,费用昂贵,诊断周期长,因此,研究非侵入性的方法和分子进行早期诊断十分必要。微小RNA(microRNA,miRNA)是内源性的小而高度保守的单链非编码RNA,存在与mRNA互补的序列片段,其作用是减少mRNA的表达[4-5]。循环miRNA是一种稳定存在于多种体液中的分子,由于其具有高稳定性、可靠性和可反映肿瘤状态的能力,可能成为癌症生物标志物[6]。目前有研究探讨了一些miRNAs在BC发病机制中的作用[6-8],如miRNAs表达改变会影响癌症进展,然而其是否会引起肿瘤抑制或致癌活性等仍存在争议[9-10],且miRNA在IGM中的诊断价值也有待进一步探索。因此,本研究探讨既往文献报道的7种BC相关miRNAs(miR-155[6]、miR-16-5p[7]、miR-23b[8]、miR-21-5p[9]、miR-210-3p[11]、miR-222-3p[12]和miR-29c-3p[13])作为血清标志物诊断IGM和BC的价值,以期为IGM的诊断提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2018年10月至2021年11月我院收治的IGM患者32例和BC患者40例;另外纳入33例具有相匹配的人口统计学特征的健康女性作为对照组。纳入标准:年龄大于18岁的女性患者;微生物培养阴性;经组织病理学检查证实为IGM或BC;首次诊治,无BC或IGM史;既往未接受过化疗或放疗;具有完整临床、实验室、影像学相关资料。排除标准:有其他恶性肿瘤史、糖尿病、高血压、肾或心血管疾病;处于妊娠或哺乳期;真菌、寄生虫等感染,结节病,异物性肉芽肿,肉芽肿性多血管炎,巨细胞动脉炎及结节性多动脉炎;有肺结核或肺外结核、结核病感染者接触史、硅胶乳房植入及近期破伤风疫苗接种。本研究由我院医学伦理委员会批准(2018-00376),并根据《赫尔辛基宣言》进行,获得所有研究对象的知情同意。

1.2 方法

收集所有研究对象的临床资料,包括年龄,BMI,肝功能、肾功能等生化参数[血糖(glucose,Glu)、尿素(urea,Ure)、肌酐(creatinine,Cr)、丙氨酸氨基转移酶(alanineamino transferase,ALT)、天冬氨酸氨基转移酶(aspartateamino transferase,AST)、白蛋白(albumin,ALB)、总蛋白(total protein,TP)],炎症标志物[C反应蛋白(C-reactive protein,CRP)],血细胞分析[白细胞计数(white blood cell count,WBC)、血红蛋白(hemoglobin,Hb)、红细胞比容(hematocrit,Hct)、血小板计数(platelet count,PLT)],肿瘤标志物[癌胚抗原(carcinoembryonic antigen,CEA)、糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9,CA19-9)、CA15-3、CA125]。所有检测均由对研究终点不知情的实验室技术人员进行。

1.3 血清miRNAs水平检测

禁食12 h后,收集各组患者的静脉血,3 000 r/min离心15 min。将血清转移到无RNase/Dnase的ependorf管中,于-80 ℃保存。使用TRIzol试剂(美国Invitrogen)提取总RNA,使用TaqMan miRNA逆转录试剂盒试剂(美国Applied Biosystems)获得cDNA。在StepOnePlus实时PCR系统(美国Applied Biosystems)上使用TaqMan Universal Master Mix Ⅱ和UNG试剂(美国Applied Biosystems)对每个样本进行3次定量PCR:95 ℃ 10 min;95 ℃ 15 s,60 ℃ 1 min,40个循环。将定量数据归一化为对照cel-miR-39,并采用$2^{-\Delta\Delta Ct}$法计算。引物序列见表1。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件处理数据。首先对连续变量进行*Kolmogorov-Smirnov*正态性检验,正态分布的连续变量以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,进行单因素方差分析和两两*LSD-t*检验。分类变量以率(%)表示,使用χ^2检验。使用*Pearson*相关系数法评估相关性。采用受试者工作特征(*receiver operating characteristic*,*ROC*)曲线评估血清miR-155、miR-23b对IGM和BC的诊断价值。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较

3组CRP、WBC、Hb、Hct、CA19-9、CA15-3、CA125水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。IGM组血清Hb、Hct水平低于对照组,同时CRP、WBC、CA19-9和CA125水平高于对照组($P<0.05$)。BC组血清肿瘤标志物CA19-9、CA15-3、CA125水平高于对照组($P<0.05$),CRP、WBC低于IGM组($P<0.05$),见表2。

2.2 血清miRNAs变化

实时荧光定量PCR结果显示,IGM组患者血清miR-155、miR-16-5p、miR-21-5p、miR-210-3p、miR-222-3p、miR-29c-3p表达水平高于对照组,血清miR-23b表达水平低于对照组,差异均有统计学意义($P<0.001$);BC

表1 引物序列

指标	正向引物	反向引物
miR-155	5′-GCTAATCGTGATAGGGGTTTTTGC-3′	5′-GTAGGAGTCAGTTGGAGGCA-3′
miR-23b	5′-GGGTTCCTGGCATGCTGATT-3′	5′-TCGTGGTTGCGTGGTAATCC-3′
miR-16-5p	5′-ACCTTACTTCAGCAGCACAGT-3′	5′-AGTGCCTTAGCAGCACGTAA-3′
miR-21-5p	5′-TCAGACTGATGTTGACTGTTGA-3′	5′-AGCCCATCGACTGGTGTTG-3′
miR-210-3p	5′-AGATCAGCCGCTGTCACAC-3′	5′-CCGGCAGTGCCTCCAG-3′
miR-222-3p	5′-GCCATCAGAGACCCAGTAGC-3′	5′-ACCCTCAATGGCTCAGTAGC-3′
miR-29c-3p	5′-TCCCCCTACATCATAACCGA-3′	5′-GCTGACCGATTTCTCCTGGT-3′
cel-miR-39	5′-GAGCCCAGCTGATTTCGTCT-3′	5′-GCCAAGCTGATTTACACCCG-3′

表2 3组临床资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	对照组(n=33)	IGM组(n=32)	BC组(n=40)	F	P
年龄(岁)	53.00±7.61	54.19±6.61	53.28±9.21	0.198	0.821
BMI(kg/m^2)	26.18±5.19	25.38±4.42	28.22±5.84	2.863	0.062
Glu(mg/dL)	86.22±9.85	90.49±21.22	94.55±20.60	1.907	0.154
Ure(mg/dL)	25.16±7.69	24.21±5.54	23.79±5.54	0.440	0.646
Cr(mg/dL)	0.63±0.09	0.59±0.07	0.60±0.10	1.822	0.167
AST(IU/L)	18.37±7.04	15.95±3.92	16.83±6.93	1.272	0.285
ALT(IU/L)	17.41±8.47	15.47±9.76	16.51±8.75	0.379	0.685
ALB(g/dL)	4.61±0.22	4.62±0.52	4.47±0.52	1.299	0.277
TP(g/dL)	7.28±0.37	7.27±0.44	7.23±0.31	0.187	0.829
CRP(mg/L)	2.18±2.36	19.48±17.63*	3.01±3.57#	6.148	0.003
WBC(×10^9/L)	6.82±1.71	8.70±2.53*	6.76±2.13#	8.861	<0.001
Hb(g/dL)	12.98±1.13	12.07±1.51*	12.56±1.33	3.806	0.026
Hct(%)	38.55±3.09	35.45±4.00*	36.99±3.86	5.760	0.004
PLT(mm^3)	265.57±58.95	286.85±77.46	278.21±70.35	0.777	0.462
CEA(ng/mL)	2.03±0.94	1.75±0.83	2.09±0.78	1.559	0.215
CA19-9(U/mL)	8.03±11.19	22.15±20.09*	25.88±21.09*	9.327	<0.001
CA15-3(U/mL)	15.44±6.82	18.05±6.96	21.96±12.80*	4.292	0.016
CA125(U/mL)	12.75±7.54	26.76±15.33*	22.93±17.60*	8.319	<0.001

*:与对照组相比,P<0.05;#:与IGM组相比,P<0.05

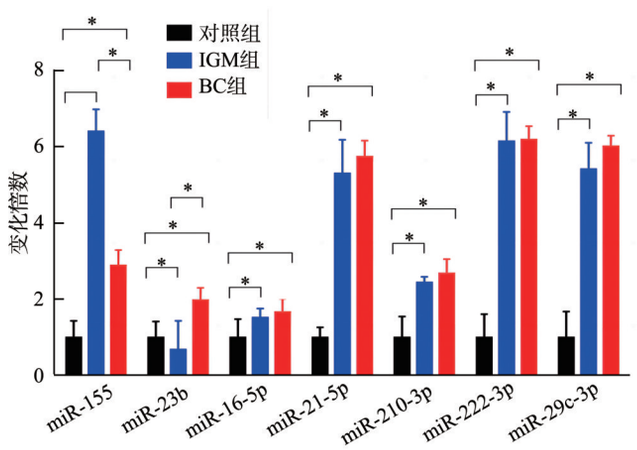
组患者血清中以上miRNAs表达水平均高于对照组,差异有统计学意义(P<0.001),见图1。进一步比较BC组和IGM组发现,只有血清miR-155和miR-23b水平存在统计学差异,其中BC组患者血清miR-155表达水平低于IGM组(P<0.001),miR-23b表达水平高于IGM组(P<0.001),其余miRNAs未见统计学差异(P>0.05),见图1。

2.3 *ROC*曲线分析

血清miR-155和miR-23b水平鉴别诊断IGM和BC的*ROC*曲线下面积(*area under the curve*,*AUC*)分别为0.722(95%*CI*:0.601~0.843)、0.765(95%*CI*:0.657~0.874),敏感度分别为81.00%、77.50%,特异度分别为65.00%、59.40%。二者联合鉴别诊断IGM和BC的*AUC*为0.869(95%*CI*:0.786~0.951),敏感度和特异度分别为84.10%和92.50%,见图2。

2.4 相关性分析

IGM组患者中血清miR-155与WBC(r=0.529,P=0.002)、CRP(r=0.589,P<0.001)水平均呈正相关,



*:P<0.001

图1 miRNAs相对表达

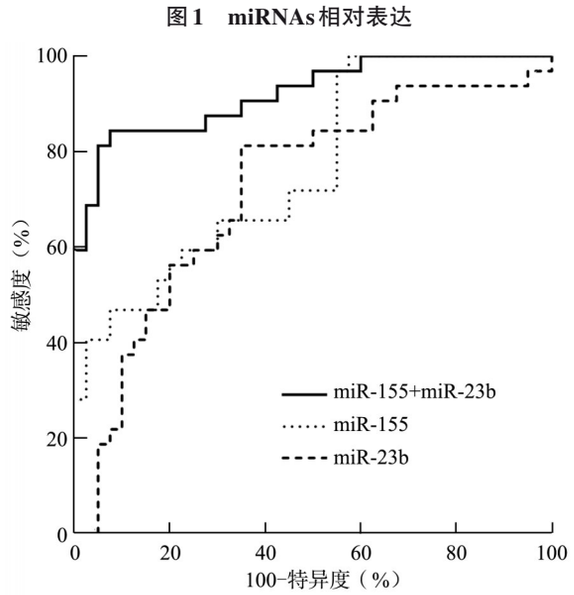


图2 血清miR-155、miR-23b鉴别诊断IGM和BC的*ROC*曲线

而血清miR-23b与WBC(r=-0.444,P=0.011)和CRP(r=-0.495,P=0.004)水平均呈负相关,与其他指标未见明显相关性(P>0.05),见图3。

3 讨论

IGM是一种罕见的良性乳腺疾病,复发率高,治疗较为棘手,严重影响患者的生活质量[1-2]。IGM的临床和影像学表现与BC相似,需经组织病理学检查才能

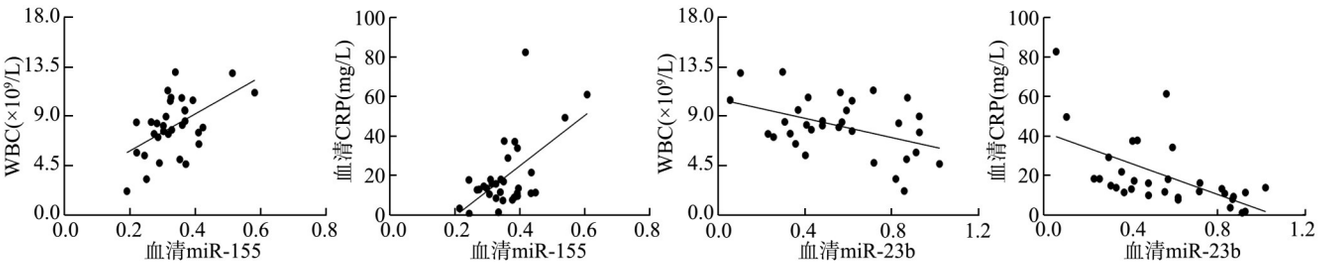


图3 IGM组血清miR-155、miR-23b与WBC、CRP的相关性分析

鉴别，但是不同病程患者中穿刺病理检查难度不一，且为有创检查，费用高，诊断周期长，因此，临床亟需一种可以快速且有效诊断的非侵入性检查方法。近年来，无创生物标志物和miRNA芯片等技术不断出现，有助于IGM与BC的鉴别诊断。本研究通过评估几种BC相关的血清miRNAs表达水平，结果显示，血清miR-155和miR-23b具备鉴别诊断IGM和BC的潜力。

miR-155已被证明可调节BC细胞凋亡、增殖、侵袭和转移[14]。Anwar等[15]检测了BC患者和健康女性血清miR-155的表达水平，结果显示，BC患者血清miR-155表达上调。Khalighfard等[16]研究发现，BC组患者miR-155表达显著高于健康对照组，并与BC的临床病理学特征存在相关性。本研究中BC组患者miR-155表达明显高于对照组，与上述研究一致，提示miR-155与BC发生密切相关；而IGM组患者miR-155表达高于BC组，分析其原因，IGM中miR-155的进一步上调可能与IGM免疫炎症反应有关。miR-155作为自身免疫性疾病密切相关的miRNA之一，可通过Toll样受体（Toll-like receptor，TLR）配体、炎症细胞因子和特异性抗原在多种免疫细胞谱系中上调[17]。miR-155介导的多种免疫相关靶点在哺乳动物免疫中具有不同的作用，包括参与B细胞功能的调控，调节初始CD_4^+ T细胞向辅助性T细胞（T helper cell，Th）1、Th2、Th17和调节性T细胞（regulatory cell，Treg）分化等[18-19]。Zhang等[20]也发现，miR-155在小鼠乳腺炎中具有促炎作用，其表达水平升高伴随着血清肿瘤坏死因子-α（tumor necrosis factor-α，TNF-α）、白细胞介素（interleukin，IL）-1β和TLR2的产生，同时也可促进核因子活化B细胞-κ轻链增强子（nuclear factor kappa-B，NF-κB）和MAPK磷酸化。以上研究提示，miR-155可能通过调节免疫和炎症反应介导IGM的发生。

miR-23b是一种新的潜在自身免疫调节分子，参与多种疾病的发生和发展，包括肿瘤和自身免疫性疾病[8,21-23]。有研究表明，BC患者中miR-23b升高，可能是通过促进肿瘤生长、增殖和转移发挥癌基因的作用[8]。Papadaki等[24]研究发现，转移性BC患者循环miR-23b表达水平较高，且与预后不良有关。本研究结果显示，BC组患者miR-23b表达水平明显高于对照组，提示miR-23b与BC的发生密切相关；而IGM组患者中miR-23b表达显著低于BC组和对照组，这可能是自身免疫性炎症反应引起。据报道，miR-23b可能通过靶向转化生长因子β激活激酶1-结合蛋白2（TAK1-binding protein 2，TAB2）、TAB3和NF-κB抑制物激酶α，抑制NF-κB信号通路，从而抑制关键促炎细胞因子IL-17、IL-1β和TNF-α的分泌，抑制自身免疫炎症反应[21-22]。miR-23b对NF-κB信号通路的抑制作用在乳腺炎动物模型中也已得到证实[23]。以上研究提示，miR-23b可能通过介导免疫性炎症反应影响IGM的发生。

除了血清miR-155、miR-23b外，本研究BC组和IGM组患者miR-16-5p、miR-21-5p、miR-210-3p、miR-222-3p、miR-29c-3p表达水平均较对照组显著升高，提示这些miRNAs与BC和IGM的发生有关；但进一步比较BC组和IGM组，这些miRNAs均未见统计学差异，因而不能用于BC和IGM的鉴别诊断。我们推测上述miRNAs在IGM和BC中的共同上调可能是由于IGM和BC都与免疫异常、激素水平异常和炎症反应有关。虽然IGM的确切病因尚不清楚，但其是一种自身免疫性炎性疾病的假说已经得到了流行病学、临床表现、免疫抑制治疗效果以及血清学和组织病理学等多方面的证据支持[25-26]。如Ling等[26]通过GO和KEGG富集分析表明，IGM的发生和发展可能与自身免疫性炎症、代谢和致病微生物有关。此外，有研究发现，Th、Treg和相关细胞因子是介导IGM发病的关键介质[27]。本研究中，IGM组患者血清WBC和CRP水平明显高于对照组和BC组，提示IGM与炎症相关；且IGM组中血清miR-155表达与WBC、CRP水平呈正相关，而miR-23b与WBC、CRP水平呈负相关，推断miR-155和miR-23b作为重要的自身免疫调节分子可能在IGM的发病机制中发挥着重要作用，这也是其作为IGM和BC鉴别诊断标志物的理论基础。本研究中*ROC*曲线分析显

示,miR-155和miR-23b联合鉴别诊断IGM和BC的*AUC*、敏感度及特异度均较高,提示除了组织病理学和影像学表现外,血清miR-155和miR-23b有望成为IGM和BC鉴别诊断的靶标。

综上,血清miR-155和miR-23b有助于区分IGM和BC,有潜力成为IGM和BC早期鉴别诊断的靶标。

[参考文献]

[1] 鞠仙莉,阎红琳,袁静萍. 肉芽肿性小叶性乳腺炎临床病理学研究进展[J]. 中国组织化学与细胞化学杂志,2022,31(4):407-411. doi:10.16705/j.cnki.1004-1850.2022.04.013.

[2] 吕 锋. 特发性肉芽肿性乳腺炎的诊断及治疗现状[J]. 济宁医学院学报,2020,43(2):132-136. doi:10.3969/j.issn.1000-9760.2020.02.014.

[3] 任宝凤,杨 毅. 特发性肉芽肿性乳腺炎研究进展[J]. 吉林医学,2018,39(11):2156-2158. doi:10.3969/j.issn.1004-0412.2018.11.072.

[4] 武 帅,杨 君,郑 云. 乳腺癌中具有双重功能的miRNA[J]. 中国临床药理学与治疗学,2022,27(7):814-821. doi:10.12092/j.issn.1009-2501.2022.07.013.

[5] 王晓刚. miRNA作为乳腺癌无创标志物的研究进展[J]. 检验医学与临床,2020,17(20):3038-3041. doi:10.3969/j.issn.1672-9455.2020.20.040.

[6] Soleimanpour E, Babaei E, Hosseinpour-Feizi MA, et al. Circulating miR-21 and miR-155 as potential noninvasive biomarkers in Iranian Azeri patients with breast carcinoma[J]. J Cancer Res Ther, 2019, 15(5):1092-1097. doi:10.4103/jcrt.JCRT_1227_16.

[7] Wang Z, Hu S, Li X, et al. MiR-16-5p suppresses breast cancer proliferation by targeting ANLN[J]. BMC Cancer, 2021, 21(1):1188-1198. doi:10.1186/s12885-021-08914-1.

[8] Hannafon BN, Cai A, Calloway CL, et al. miR-23b and miR-27b are oncogenic microRNAs in breast cancer: evidence from a CRISPR/Cas9 deletion study[J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):642-652. doi:10.1186/s12885-019-5839-2.

[9] Li N, Wang X, Sun J, et al. miR-21-5p/Tiam1-mediated glycolysis reprogramming drives breast cancer progression via enhancing PFKL stabilization[J]. Carcinogenesis, 2022, 43(7):705-715. doi:10.1093/carcin/bgac039.

[10] Aksan H, Kundaktepe BP, Sayili U, et al. Circulating miR-155, let-7c, miR-21, and PTEN levels in differential diagnosis and prognosis of idiopathic granulomatous mastitis and breast cancer[J]. Biofactors, 2020, 46(6):955-962. doi:10.1002/biof.1676.

[11] Nashtahosseini Z, Aghamaali MR, Sadeghi F, et al. Circulating status of microRNAs 660-5p and 210-3p in breast cancer patients[J]. J Gene Med, 2021, 23(4):e3320. doi:10.1002/jgm.3320.

[12] Ahmed SH, Espinoza-Sánchez NA, El-Damen A, et al. Small extracellular vesicle-encapsulated miR-181b-5p, miR-222-3p and let-7a-5p: next generation plasma biopsy-based diagnostic biomarkers for inflammatory breast cancer[J]. PLoS One, 2021, 16(4):e0250642. doi:10.1371/journal.pone.0250642.

[13] Kunc M, Popęda M, Niemira M, et al. microRNA expression profile in single hormone receptor-positive breast cancers is mainly dependent on HER2 status-a pilot study[J]. Diagnostics (Basel), 2020, 10(9):617-630. doi:10.3390/diagnostics10090617.

[14] Grimaldi AM, Nuzzo S, Condorelli G, et al. Prognostic and clinicopathological significance of miR-155 in breast cancer: a systematic review[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(16):5834-5845. doi:10.3390/ijms21165834.

[15] Anwar SL, Tanjung DS, Fitria MS, et al. Dynamic changes of circulating miR-155 expression and the potential application as a non-invasive biomarker in breast cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2020, 21(2):491-497. doi:10.31557/APJCP.2020.21.2.491.

[16] Khalighfard S, Alizadeh AM, Irani S, et al. Plasma miR-21, miR-155, miR-10b, and Let-7a as the potential biomarkers for the monitoring of breast cancer patients[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):17981-17990. doi:10.1038/s41598-018-36321-3.

[17] Xu WD, Feng SY, Huang AF. Role of miR-155 in inflammatory autoimmune diseases: a comprehensive review[J]. Inflamm Res, 2022, 71(12):1501-1517. doi:10.1007/s00011-022-01643-6.

[18] Maciak K, Dziedzic A, Miller E, et al. miR-155 as an important regulator of multiple sclerosis pathogenesis. A review[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(9):4332-4346. doi:10.3390/ijms22094332.

[19] Yang B, Yang R, Xu B, et al. miR-155 and miR-146a collectively regulate meningitic Escherichia coli infection-mediated neuroinflammatory responses[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1):1-19. doi:10.1186/s12974-021-02165-4.

[20] Zhang ZB, Guo YF, Li CY, et al. Selenium influences mmu-miR-155 to inhibit inflammation in Staphylococcus aureus-induced mastitis in mice[J]. Food Funct, 2019, 10(10):6543-6555. doi:10.1039/c9fo01488h.

[21] Tavasolian F, Hosseini AZ, Soudi S, et al. A systems biology approach for miRNA-mRNA expression patterns analysis in rheumatoid arthritis[J]. Comb Chem High Throughput Screen, 2021, 24(2):195-212. doi:10.2174/1386207323666200605150024.

[22] Hong SM, Liu C, Yin Z, et al. MicroRNAs in systemic lupus erythematosus: a perspective on the path from biological discoveries to clinical practice[J]. Curr Rheumatol Rep, 2020, 22(6):1-9. doi:10.1007/s11926-020-00895-7.

[23] Chen L, Liu X, Li Z, et al. Expression differences of miRNAs and genes on NF-κB pathway between the healthy and the mastitis Chinese Holstein cows[J]. Gene, 2014, 545(1):117-125. doi:10.1016/j.gene.2014.04.071.

[24] Papadaki C, Stoupis G, Tsalikis L, et al. Circulating miRNAs as a marker of metastatic disease and prognostic factor in metastatic breast cancer[J]. Oncotarget, 2019, 10(9):966-981. doi:10.18632/oncotarget.26629.

[25] Yin Y, Liu X, Meng Q, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: etiology, clinical manifestation, diagnosis and treatment[J]. J Invest Surg, 2022, 35(3):709-720. doi:10.1080/08941939.2021.1894516.

[26] Ling J, Xie X, Wang Y, et al. Differential expression profiles of miRNA in granulomatous lobular mastitis and identification of possible biomarkers[J]. Exp Ther Med, 2022, 24(2):500-510. doi:10.3892/etm.2022.11427.

[27] Zheng B, Song J, Lu M, et al. Current research describing the role of CD_4^+ T lymphocyte subsets in the pathogenesis of granulomatous lobular mastitis[J]. J Invest Surg, 2022, 35(10):1790-1795. doi:10.1080/08941939.2022.2090035.

(编辑:贺绍梅)