

# miRNA-31和miRNA-365在监测乳腺癌患者术后复发转移中的价值

何九江\*, 田 甜<sup>#</sup>

重庆医科大学附属永川医院乳甲外科, 重庆

收稿日期: 2025年9月14日; 录用日期: 2025年10月8日; 发布日期: 2025年10月14日

## 摘 要

乳腺癌术后复发与转移是导致患者死亡的主要原因, 亟需高灵敏度、非侵入性的生物标志物进行早期预警。微小RNA (miRNA) 在肿瘤发生发展中扮演关键调控角色, 其中miRNA-31与miRNA-365因其在乳腺癌转移过程中功能对立、临床价值互补而备受关注。miRNA-31作为抑癌因子, 通过靶向ITGA5、RhoA、GNA13等基因抑制细胞迁移与侵袭, 其高表达与患者良好预后显著相关, 是“保护性标志物”。相反, miRNA-365作为促癌因子, 通过抑制E-cadherin、PTEN等驱动上皮-间质转化(EMT)并重塑肿瘤微环境, 其高表达与三阴性乳腺癌的早期转移和不良预后强相关, 属“警示性标志物”。二者联合检测可构建“双分子预警系统”, 显著提升复发转移风险预测效能(AUC = 0.87)。然而, 临床转化仍面临检测标准化缺失、阈值未统一等瓶颈。未来需通过开发标准化试剂盒、开展多中心前瞻性研究、构建AI多组学模型及发展外泌体动态监测技术, 推动其从科研走向临床精准应用。

## 关键词

乳腺癌, 复发转移, miRNA-31, miRNA-365, 生物标志物

# The Value of miRNA-31 and miRNA-365 in Monitoring Postoperative Recurrence and Metastasis in Breast Cancer Patients

Jiujiang He\*, Tian Tian<sup>#</sup>

Breast and Thyroid Surgery Department, The Affiliated Yongchuan Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: September 14, 2025; accepted: October 8, 2025; published: October 14, 2025

\*第一作者。

<sup>#</sup>通讯作者。

文章引用: 何九江, 田甜. miRNA-31 和 miRNA-365 在监测乳腺癌患者术后复发转移中的价值[J]. 临床医学进展, 2025, 15(10): 1364-1370. DOI: 10.12677/acm.2025.15102894

## Abstract

Postoperative recurrence and metastasis remain the leading causes of mortality in breast cancer patients, necessitating highly sensitive and non-invasive biomarkers for early detection. MicroRNAs (miRNAs), as critical regulators of tumorigenesis, have emerged as promising candidates. Among them, miRNA-31 and miRNA-365 attract significant attention due to their opposing biological functions and complementary clinical value in monitoring metastasis. miRNA-31 acts as a tumor suppressor by targeting genes such as ITGA5, RhoA, and GNA13 to inhibit cell migration and invasion. Its high expression correlates strongly with favorable prognosis, classifying it as a “protective biomarker”. Conversely, miRNA-365 functions as an oncogenic driver, promoting epithelial-mesenchymal transition (EMT) and remodeling the tumor microenvironment by suppressing E-cadherin and PTEN. Its upregulation is strongly associated with early metastasis and poor outcomes, particularly in triple-negative breast cancer (TNBC), marking it as a “warning biomarker”. The combined detection of both miRNAs forms a “dual-molecule early-warning system”, significantly enhancing predictive accuracy for recurrence and metastasis (AUC = 0.87). However, clinical translation is hindered by challenges such as lack of standardized detection protocols and undefined clinical thresholds. Future efforts should focus on developing standardized assay kits, conducting multicenter prospective trials, building AI-powered multi-omics risk models, and advancing exosome-based dynamic monitoring technologies to facilitate their transition from bench to bedside for precision medicine.

## Keywords

Breast Cancer, Recurrence and Metastasis, miRNA-31, miRNA-365, Biomarker

Copyright © 2025 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

乳腺癌是全球女性中最常见的恶性肿瘤之一。尽管手术、放疗和化疗等综合治疗手段显著提高了早期乳腺癌患者的生存率，但术后复发和远处转移仍然是影响患者长期生存的重要因素。乳腺癌的复发率约为 30%至 40%，且一旦发生转移，预后通常较差[1]。因此，早期监测术后复发和转移的有效生物标志物对于改善患者预后至关重要。

微小 RNA (microRNAs, miRNAs) 是一类长约 18~25 个核苷酸的非编码 RNA 分子，能够通过与靶基因的 mRNA 结合来调控基因表达。研究表明，miRNAs 在乳腺癌的发生、发展及转移过程中起着关键作用，因此成为潜在的生物标志物和治疗靶点。在众多 miRNAs 中，miRNA-31 和 miRNA-365 因其在乳腺癌复发与转移中的独特作用而备受关注。

miRNA-31 被认为是一种多效性 miRNA，能够抑制乳腺癌细胞的侵袭和转移能力。研究发现，乳腺癌患者中 miRNA-31 的高表达与较长的生存期密切相关，提示其可能作为一种潜在的抑癌因子。此外，miRNA-365 也被发现与乳腺癌的复发和转移密切相关，尤其是在转移早期阶段，其在血液中的表达水平具有较高的诊断准确性[2]。

## 2. miRNA-31 在乳腺癌复发与转移中的作用

miRNA-31 是一种多效性 microRNA，广泛研究表明其在乳腺癌复发与转移中具有重要的调控作用。

其在乳腺癌细胞中的表达水平与细胞的侵袭和转移能力密切相关, 因此被认为具有潜在的肿瘤抑制作用。

## 2.1. miRNA-31 的分子机制

### 2.1.1. 抑制转移级联关键靶基因

miR-31 通过直接靶向促转移基因, 抑制乳腺癌细胞的局部侵袭、血管内渗和转移定植。miR-31 通过结合靶向整合素  $\alpha 5$  (ITGA5)、Radixin (RDX) 和 RhoA 基因的 3'UTR 抑制其表达, 从而削弱细胞迁移、侵袭和细胞骨架重塑能力。实验表明, 同时抑制 ITGA5、RDX 和 RhoA 可完全逆转 miR-31 的抗转移作用, 且该效应在多种乳腺癌细胞系(如 MDA-MB-231、SUM-159)中均成立[3]。miR-31 在乳腺癌中表达下调导致靶向 G 蛋白  $\alpha 13$  (GNA13) 上调, 激活 G 蛋白偶联受体(GPCR)信号, 促进细胞侵袭。恢复 miR-31 可显著抑制 GNA13 表达并降低侵袭能力[4]。

### 2.1.2. 调控 Wnt/ $\beta$ -Catenin 信号通路(见图 1)

miR-31 通过抑制 Wnt 通路的负调控因子(如 Axin1、Dkk1、Gsk3 $\beta$ ), 激活 Wnt 信号。激活的 Wnt 通路促进  $\beta$ -catenin 核转位, 驱动上皮-间质转化(EMT)和乳腺癌干细胞(BCSCs)的自我更新, 增强转移潜能。临床证据显示, miR-31 在恶性程度高的三阴性乳腺癌(TNBC)中高表达, 与 Wnt 信号活性正相关[5]。

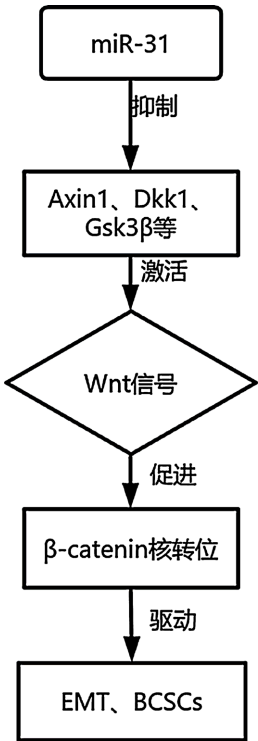


Figure 1. Wnt/ $\beta$ -catenin signal pathway  
图 1. Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路

## 2.2. miRNA-31 在乳腺癌患者中的表达与预后

临床研究表明, 乳腺癌患者中 miRNA-31 的高表达与更长的无病生存期(DFS)和总体生存期(OS)密切相关。具体而言, 研究发现, miRNA-31 的表达水平能够预测患者的生存期, 表达水平越高, 患者的预后越好[6]。这一趋势在不同亚型的乳腺癌患者中表现一致, 尤其是在转移性乳腺癌中, miRNA-31 的高表达与较低的复发率和转移率相关。

2.3. miRNA-31 作为治疗靶点的潜力

由于 miRNA-31 在抑制乳腺癌细胞侵袭和转移中的关键作用，它成为了一个有希望的治疗靶点。已有研究探索了通过上调 miRNA-31 表达来抑制乳腺癌转移的可能性。例如，在体外和体内实验中，miRNA-31 的过表达显著减少了乳腺癌细胞的迁移和侵袭，并抑制了转移性肿瘤的发展。这一发现为基于 miRNA-31 的乳腺癌治疗提供了新的思路和方法。

3. miRNA-365 在乳腺癌复发与转移中的作用

miRNA-365 在乳腺癌的发展、复发与转移中起着复杂而关键的作用。研究表明，miRNA-365 不仅参与肿瘤的侵袭和转移过程，还可能作为一种有前景的生物标志物，用于预测乳腺癌患者的预后。

3.1. miRNA-365 的分子机制

miRNA-365 的表达水平与乳腺癌的侵袭性和转移能力密切相关。具体而言，miRNA-365 通过调控多个与肿瘤侵袭和转移相关的基因和信号通路，促进乳腺癌细胞的迁移和侵袭。例如，研究发现 miRNA-365 在转移性乳腺癌中高表达，并与多条与肿瘤侵袭相关的信号通路(如 EMT 和血管生成)相关联[7]。

3.2. miRNA-365 在乳腺癌患者中的表达与预后

临床研究表明，miRNA-365 的高表达与乳腺癌患者的不良预后密切相关，尤其是在转移性乳腺癌患者中。研究显示，miRNA-365 的高水平与患者的短期生存期和较高的复发风险相关[8]。此外，在三阴性乳腺癌(TNBC)中，miRNA-365 的高表达尤其显著，并与肿瘤的高侵袭性和早期转移风险相关。

3.3. miRNA-365 作为生物标志物的潜力

由于 miRNA-365 在乳腺癌侵袭和转移中的关键作用，它被认为是预测乳腺癌复发和转移风险的有效生物标志物。研究发现，血液中 miRNA-365 的高水平可以作为一种非侵入性标志物，用于乳腺癌患者的早期监测和预后评估[8]。这种血液检测方法具有较高的灵敏性和特异性，显示出潜在的临床应用前景。

3.4. miRNA-365 的治疗潜力

尽管 miRNA-365 通常与不良预后相关，但其在乳腺癌治疗中的潜力仍值得进一步探索。通过调节 miRNA-365 的表达，未来有可能开发出新的治疗方法，以降低乳腺癌的复发和转移风险。这种基于 miRNA-365 的靶向治疗或可为乳腺癌患者提供更个性化的治疗选择[7]。

4. miRNA-31 和 miRNA-365 的作用和比较

见表 1。

Table 1. Comparison table of miRNA-31 and miRNA-365 functions  
表 1. miRNA-31 和 miRNA-365 功能对比表

| 特征    | miRNA-31                                   | miRNA-365                           |
|-------|--------------------------------------------|-------------------------------------|
| 角色/类型 | 抑癌因子/保护性标志物                                | 促癌因子/警示性标志物                         |
| 核心功能  | 抑制肿瘤细胞的迁移、侵袭和转移                            | 驱动肿瘤细胞的上皮-间质转化(EMT)、增殖和微环境重塑，促进转移   |
| 作用机制  | 靶向促转移基因，破坏肿瘤细胞的运动能力和干性特征；其下调是肿瘤侵袭性的重要标志[9] | 破坏细胞粘附、激活信号通路和改善肿瘤微环境；其上调是疾病进展的明确信号 |

续表

|      |                                                                                             |                                                                                                         |
|------|---------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 下游靶点 | RhoA, WAVE3, LIMK1 (抑制细胞迁移); MMP14 (阻止肿瘤侵入血管); ALDH1 (抑制乳腺癌干细胞); GNA13 (阻断转移信号通路) [10] [11] | E-cadherin (启动 EMT 程序); PTEN (激活 PI3K/AKT/mTOR 通路); 肿瘤微环境(影响 CAFs 分泌 IL-6、TGF- $\beta$ , 营造免疫抑制微环境) [7] |
| 上游调控 | 在侵袭性乳腺癌中普遍下调; 上游机制未详细阐述(可能涉及启动子甲基化或转录因子调控, 需进一步研究)                                          | 在高级别、激素受体阴性(如三阴性乳腺癌)及转移性病例中表达上调; 受肿瘤内在驱动信号和微环境压力调控                                                      |

5. 未来研究方向

基于现有研究, miRNA 作为乳腺癌复发与转移的生物标志物和潜在治疗靶点, 展现出广阔的应用前景。然而, 仍存在一些未解决的问题和挑战。

6. 核心技术瓶颈

6.1. 检测平台与流程缺乏标准化

不同研究机构使用的样本类型(血清 vs. 血浆 vs. 外泌体)、样本采集与处理流程(抗凝剂、离心速度、冻存条件)、RNA 提取试剂盒、逆转录引物(茎环法 vs. 加尾法)、qPCR 平台、内参基因选择(如 U6, miR-16, miR-39)乃至数据分析方法( $\Delta C_t$  vs.  $\Delta\Delta C_t$ )均不统一。这导致研究结果无法直接比较, 阻碍了多中心验证和临床阈值的建立。

6.2. 临床阈值设定困难

目前文献报道的阈值多基于单中心、小样本的回顾性研究, 其普适性存疑。如何定义“低表达”或“高表达”, 是采用中位数、四分位数, 还是基于受试者工作特征(ROC)曲线的最佳约登指数, 不同乳腺癌亚型(如 Luminal A, HER2+, TNBC)是否需要不同的阈值, 这些问题都悬而未决。没有公认的阈值, 医生无法对检测结果进行明确的风险分层, 也就无法据此制定干预策略。

6.3. 灵敏度与特异性的平衡

虽然联合检测的 AUC 可达 0.87 [12], 但距离理想的 1.0 仍有差距。在追求高灵敏度(不漏掉任何高危患者)的同时, 如何保证高特异性(避免给低危患者带来不必要的恐慌和过度治疗)是一个挑战。尤其是在早期、微小转移灶阶段, 循环 miRNA 的信号可能非常微弱。

7. 具体、可操作的解决方案

7.1. 推行“金标准”检测包

由权威机构牵头, 联合产业界, 开发并认证一套包含标准化采血管、提取试剂、qPCR/dPCR 预混液、外源性内参和自动化分析软件的“一体化”检测试剂盒。从源头解决样本处理和检测流程不统一的问题, 确保不同实验室结果可比。

7.2. 启动“前瞻性验证”大项目

设计一项纳入 500 名左右患者的多中心前瞻性队列研究, 在统一标准下, 于术后固定时间点(如 1、3、6、12、24 个月)采集血浆样本进行检测, 并与 5 年临床结局绑定分析。基于大样本真实世界数据, 为不同亚型患者确立可靠的临床阈值(cut-off), 并验证其独立预测价值。

### 7.3. 构建“AI + 多组学”风险模型

将 miRNA-31/365 数据与常规临床指标(如 TNM 分期、Ki-67)、影像学报告及关键基因突变(如 TP53, PIK3CA)整合,利用机器学习算法生成一个综合风险评分。通过信息融合,将预测 AUC 从 0.87 提升至>0.95,实现更精准的个体化风险分层,解决单一标志物灵敏度/特异性的平衡问题。

### 7.4. 聚焦“外泌体动态监测”

优先发展基于数字 PCR 或纳米传感器的外泌体 miRNA 高灵敏度检测技术,用于对高危患者进行季度或半年度的连续监测。利用外泌体更能反映肿瘤实时状态的特性,实现真正的动态、无创预警,捕捉微小残留病灶(MRD)的早期信号。

## 8. 结论

乳腺癌术后复发转移是临床难题,亟需高效、无创的监测手段。miRNA-31 与 miRNA-365 作为功能对立却临床互补的循环 miRNA,展现出巨大潜力。

miRNA-31 是抑癌因子,通过靶向 ITGA5、RhoA、GNA13 等基因抑制侵袭转移,其高表达预示更长生存期,属“保护性标志物”。相反,miRNA-365 是促癌因子,通过抑制 E-cadherin、PTEN 等驱动 EMT 与微环境重塑,其高表达与三阴性乳腺癌的早期转移和不良预后强相关,属“警示性标志物”。

二者联合检测可构建“双分子预警系统”,显著提升预测效能(AUC 达 0.87),为动态风险评估提供新路径。然而,临床转化仍面临检测标准化缺失、阈值未统一、灵敏度/特异性待优化等瓶颈。未来突破方向应聚焦四点,标准化:开发一体化“金标准”检测试剂盒;验证化:开展多中心前瞻性研究确立临床阈值;智能化:构建整合临床与分子数据的 AI 预测模型;精准化:发展外泌体动态监测技术,捕捉微小残留病灶。

综上,miRNA-31 与 miRNA-365 有望成为乳腺癌术后精准监测与个体化干预的关键工具,推动液体活检从科研走向临床实践。

## 参考文献

- [1] Siegel, R.L., Miller, K.D., Wagle, N.S. and Jemal, A. (2023) Cancer Statistics, 2023. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, **73**, 17-48. <https://doi.org/10.3322/caac.21763>
- [2] Madhavan, D., Peng, C., Wallwiener, M., Zucknick, M., Nees, J., Schott, S., *et al.* (2016) Circulating miRNAs with Prognostic Value in Metastatic Breast Cancer and for Early Detection of Metastasis. *Carcinogenesis*, **37**, 461-470. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgw008>
- [3] Valastyan, S.J. (2010) Roles of the MicroRNA miR-31 in Tumor Metastasis and an Experimental System for the Unbiased Discovery of Genes Relevant for Breast Cancer Metastasis. Massachusetts Institute of Technology.
- [4] Rasheed, S.A.K., Teo, C.R., Beillard, E.J., Voorhoeve, P.M., Zhou, W., Ghosh, S., *et al.* (2015) MicroRNA-31 Controls G Protein Alpha-13 (GNA13) Expression and Cell Invasion in Breast Cancer Cells. *Molecular Cancer*, **14**, Article No. 67. <https://doi.org/10.1186/s12943-015-0337-x>
- [5] Zablon, F.M., Desai, P., Dellinger, K. and Aravamudhan, S. (2024) Cellular and Exosomal Micrornas: Emerging Clinical Relevance as Targets for Breast Cancer Diagnosis and Prognosis. *Advanced Biology*, **8**, Article 2300532. <https://doi.org/10.1002/adbi.202300532>
- [6] Schmittgen, T.D. (2010) miR-31: A Master Regulator of Metastasis? *Future Oncology*, **6**, 17-20.
- [7] Gao, F. and Tian, J. (2020) FOXK1, Regulated by miR-365-3p, Promotes Cell Growth and EMT Indicates Unfavorable Prognosis in Breast Cancer. *OncoTargets and Therapy*, **13**, 623-634. <https://doi.org/10.2147/ott.s212702>
- [8] Wang, J., Song, C., Tang, H., Zhang, C., Tang, J., Li, X., *et al.* (2017) miR-629-3p May Serve as a Novel Biomarker and Potential Therapeutic Target for Lung Metastases of Triple-Negative Breast Cancer. *Breast Cancer Research*, **19**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s13058-017-0865-y>
- [9] O'Driscoll, L. and Prehn, J.H. (2013) MicroRNA Expression Profiling in Breast Cancer: A Review of the Literature.

- Breast Cancer Research and Treatment*, **137**, 621-631.
- [10] Fridrichova, I. and Zmetakova, I. (2019) MicroRNAs Contribute to Breast Cancer Invasiveness. *Cells*, **8**, Article 1361. <https://doi.org/10.3390/cells8111361>
- [11] Chen, J., Zhao, J., Wu, Z., *et al.* (2020) miR-31 Targets ALDH1A1 to Inhibit Stemness and Tumorigenicity in Triple-Negative Breast Cancer. *Cancer Letters*, **488**, 116-125.
- [12] 杨浚泓, 王龙强, 李海, 等. 乳腺癌循环 miRNA 生物标志物的筛选及验证[J]. 中国普通外科杂志, 2015, 24(5): 696-700.